

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2012

THESE N°

**Mise en place de grains d'or intra-prostatiques avant
radiothérapie externe dans le cadre de cancers de la
prostate localisés
Evaluation d'une technique de contrôle du positionnement
sur table de traitement**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2012

PAR

NEGRIER Franck

Né le 26 Octobre 1982 à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Pr CLAVERE.....Président
Pr DESCAZAUD.....Juge
Pr DUMAS.....Juge
Pr MONTEIL.....Juge
Dr LANOE.....Membre invité
Dr ROUX-PALOBARD.....Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis TRAUMATOLOGIQUE	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES

(CS)

COGNE Michel
(CS)

IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre **(SUR. 31.08.2014)**

UROLOGIE

CORNU Elisabeth
VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-

COURATIER Philippe
(C.S.)

NEUROLOGIE

DANTOINE Thierry
VIEILLISSEMENT

GERIATRIE ET BIOLOGIE DU

DARDE Marie-Laure
(C.S.)

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

DAVIET Jean-Christophe

MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

DESCAZEAUD Aurélien

UROLOGIE

DESSPORT Jean-Claude

NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel
(CS)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DUMAS Jean-Philippe
(C.S.)

UROLOGIE

DUMONT Daniel **(SUR. 31.08.2012)**

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

ESSIG Marie

NEPHROLOGIE

FAUCHAIS Anne-Laure

MEDECINE INTERNE

FEISS Pierre **(SUR. 31.08.2013)**

ANESTHESIOLOGIE- REANIMATION

FEUILLARD Jean
(CS)

HEMATOLOGIE

FOURCADE Laurent
(CS)

CHIRURGIE INFANTILE

FUNALOT Benoît

BIOCHIMIE et BILOGIE MOLECULAIRE

GAINANT Alain
(C.S.)

CHIRURGIE DIGESTIVE

GUIGONIS Vincent

PEDIATRIE

JACCARD Arnaud

HEMATOLOGIE

JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile

IMMUNOLOGIE

LABROUSSE François
(CS)

ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc VASCULAIRE (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian (CS)	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (CS)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (SUR. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S.)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (SUR. 31.08.2014)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS)	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE

LE GUYADER Alexandre
VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-

MARIN Benoît

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et
PREVENTION

MOUNIER Marcelle

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE
HOSPITALIERE

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

VERGNE-SALLE Pascale

THERAPEUTIQUE

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

A notre Maitre et Président du Jury

Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE,

Professeur des Universités de Cancérologie et de Radiothérapie,
Praticien hospitalier, Responsable de service de Radiothérapie.

Vous nous faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la formation que vous m'avez dispensé et pour la confiance accordée tout au long de mon internat.

Je vous remercie pour votre disponibilité, pour avoir répondu à toutes les questions que je me posais pendant mon internat et pour votre aide précieuse dans la résolution des dossiers compliqués.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Aurélien DESCAZAUD

Professeur des Universités d'Urologie,
Praticien Hospitalier.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe DUMAS

Professeur des Universités d'Urologie,
Praticien Hospitalier, Responsable de service d'Urologie.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Professeur des Universités de Médecine Nucléaire,
Praticien Hospitalier, Responsable de service de Médecine Nucléaire.

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.
Je vous remercie d'avoir été à mes côtés pendant les RCP de pneumologie, pour votre charisme et votre humour et pour la formation dispensée à mon frère.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon grand respect.

Madame le Docteur Sonia ROUX-PALOBARD

Oncologue-Radiothérapeute,
Chef de Clinique.

Je te remercie pour l'ensemble des moments passés ensemble, pour ton soutien pendant la période « off » du service, pour le D.U. de Radiobiologie (avec notre pote Dietrich et les bouffes au Campanil), pour tes conseils pertinents en intra comme en extraprofessionnel, pour ton amitié et enfin pour ta nounou.

Monsieur le Docteur Mathieu LANOE

Urologue,
Chef de Clinique.

Je te remercie pour avoir lancé l'implantation des premiers grains d'or intraprostatiques permettant ainsi de me fournir un sujet de thèse.
Je te remercie pour les moments passés pendant les cours du DESC d'oncologie et pour ton franc-parler.

Special Thanks

A mes parents, parce que vous avez été et êtes toujours de supers parents, tout simplement.

Vous avez toujours été présents pour moi, vous m'avez toujours soutenu et parfois « poussé au cul » quand c'était nécessaire. C'est en très grande partie grâce à vous si je suis aujourd'hui à la place qui est la mienne.

A Claire, la femme de ma vie, pour pleins de choses. Tout d'abord pour m'avoir remis dans le droit chemin et incité à bosser l'internat ; je ne serais jamais devenu radiothérapeute si je ne t'avais pas rencontré. Ensuite je te remercie d'être la femme que tu es avec toutes tes qualités (que je ne vais pas énumérer) et d'être à mes cotés. J'espère que l'on vieillira ensemble (enfin pas trop vite) entouré de Clémence et de notre/nos autre(s) enfant(s).

A Laurent, mon frère (dit « Reuf »), pour m'avoir supporté pendant notre petite enfance, pour avoir été ensuite un frère et un pote en même temps vu notre faible écart d'âge. Merci de m'avoir expliqué la physique nucléaire, d'avoir bossé PCEM1 à mes cotés. Merci pour tout le temps passé pendant notre externat que ce soit pendant les soirées rue d'Aquitaine ou pendant les révisions d'examens. Je pense que tu as toi aussi très bien trouvé ta voie avec la médecine nucléaire.

Remerciements

A toute ma famille évidemment mais également à toute ma belle famille.

A tous mes potes et copines :

A Aubry (dit « Zeub ») pour être mon meilleur et plus vieux pote (depuis le CM1 quand même) pour tous les moments passés ensemble, que ce soit devant la Playstation, au camping de la Grande-Motte, chez nos parents ou rue d'Aquitaine.

A Pierre J, pour écouter la même musique que moi.

Et à tous les autres, les copains d'enfance et tous mes amis actuels.

A tous ceux que j'ai rencontré pendant mon internat et qui ont participé à ma formation de Radiothérapeute et notamment,

A Pierre A, « mon maitre », pour m'avoir transmis ton savoir et ta passion pour les « bo » rayons. Pour avoir été mon FFCCA au début et pour être devenu ensuite un bon ami.

A Nicolas M, pour avoir fini de me convaincre de choisir la voie des photons, pour m'avoir fait confiance et proposé mes premiers remplacements.

A Amira, pour m'avoir formé en début d'internat, pour ta bonne humeur et ta rigueur et pour ton amitié.

A Djamel, pour les réunions au sommet pendant le café et pour ton amitié.

A Thierry, Hao, Nadira et Mme Dederke pour vos précieux conseils et le travail fourni ensemble.

A l'équipe de Radiothérapie de Limoges, pour m'avoir accueilli dans la bonne humeur pendant tout mon internat (mention spécial pour les blagues de Marie Claude). Merci à tous ceux qui ont planché sur le protocole grains d'or intraprostatiques.

A l'équipe toute d'Oncologie de Limoges et de Brive.

A l'équipe de Pneumologie de Limoges notamment les vaillantes infirmières d'Hdj.

A l'équipe de Radiothérapie de Point-à-Pitre pour leur accueil chaleureux et les 6 mois passés ensemble.

A tous les internes et CCA que j'ai rencontré pendant mon cursus.

Sommaire

INTRODUCTION

LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALISE : REVUE DE LA LITTERATURE

I. EPIDEMIOLOGIE

II. DEPISTAGE

III. FACTEURS DE RISQUE

IV. ANATOMIE

V. METHODES DIAGNOSTIQUES

VI. PHYSIOPATHOLOGIE-ANATOMOPATHOLOGIE

VII. BILAN D'EXTENSION

VIII. AUTRES TECHNIQUES EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

IX. CLASSIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES

X. MODALITES THERAPEUTIQUES DANS LE CANCER PROSTATIQUE LOCALISE

TECHNIQUE DES GRAINS D'OR INTRA PROSTATIQUES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALISE SERIE LIMOUGEAUDE

I. INTRODUCTION

II. MATERIELS ET METHODES

III. RESULTATS

IV. DISCUSSION

V. CONCLUSION

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est diagnostiqué chez environ un homme sur sept, ce qui en fait le cancer le plus fréquent de l'homme. Il est découvert dans la très grande majorité des cas à un stade localisé. Les deux principaux traitements sont la chirurgie, en plein développement avec généralisation du robot, et la radiothérapie. Le traitement du cancer localisé de la prostate par une radiothérapie externe à dose curative consiste à délivrer une dose de radiation tumoricide sur la prostate tout en limitant la dose reçue par les organes à risque (OAR). L'utilisation de techniques de planification conformationnelles a montré qu'elle réduisait la toxicité rectale et urinaire sans diminuer l'efficacité du traitement (1). Dans un second temps a été réalisé une escalade de dose permettant une amélioration du contrôle de la maladie après traitement tout en conservant une toxicité acceptable (2). L'utilisation la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI) a encore amélioré l'économie d'OAR (3) et donc nous permet d'envisager sérieusement d'augmenter la dose prescrite à la prostate. Cependant la bonne couverture du volume prostatique et l'évitement des OAR nécessitent une localisation précise de la prostate lors du traitement. La prostate étant un organe mobile, la technique de localisation de celle-ci utilisant des repères osseux semble dépassée car elle est source d'erreurs et oblige le radiothérapeute à prendre des marges de sécurité conséquentes. Cette technique était la référence jusqu'à présent, faute de pouvoir visualiser la prostate pendant le traitement. Actuellement sont développées diverses techniques pour pallier à ce problème.

LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALISE
REVUE DE LA LITTERATURE

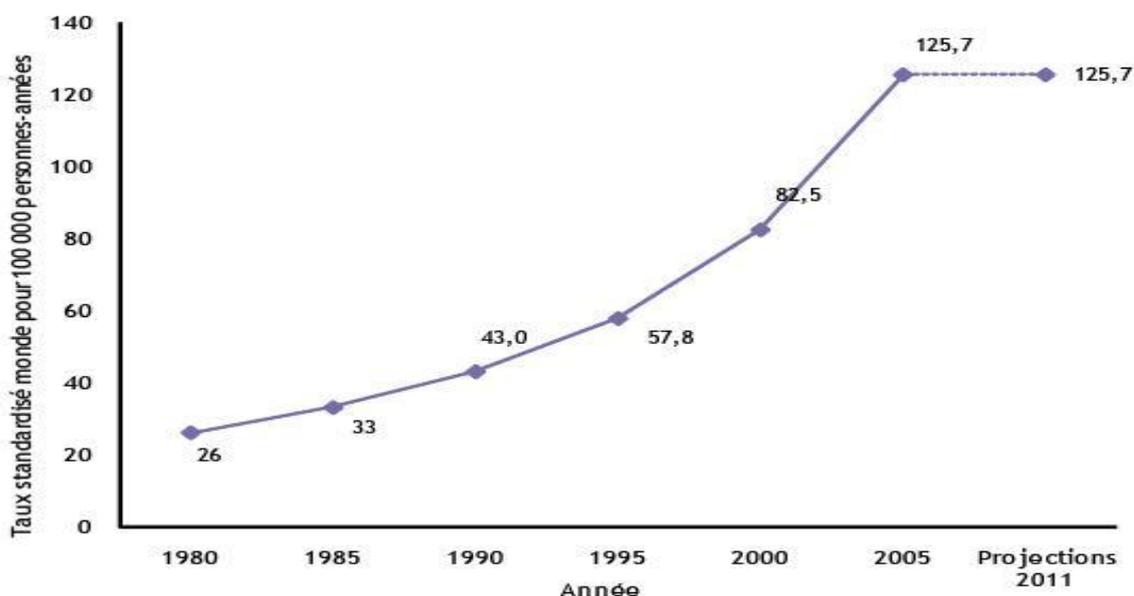
I. EPIDEMIOLOGIE

Avec 71.600 nouveaux cas en France en 2010, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme (chiffre de l'Institut de Veille Sanitaire [InVS]), avant le cancer du poumon (26.900 cas) et le cancer colorectal (21.100 cas). Il représente ainsi 34 % de l'ensemble des cancers incidents masculins estimés pour 2011. On considère que 1 homme sur 7 en recevra le diagnostic.

C'est un cancer de l'homme âgé : 95 % des cas des cancers de la prostate surviennent entre 45 et 89 ans, et la fréquence augmente avec l'âge.

En termes de mortalité, le cancer de la prostate (8.800 décès pour l'année 2010) se situe en 3^{ème} position après le cancer du poumon (21.100 décès) et le cancer colorectal (9.200 décès).

Selon le rapport de 2010 de la Haute Autorité de Santé (HAS), l'incidence du cancer de la prostate qui était en 1980 à 26 cas/100 000 aurait connu une forte augmentation (+ 6,3 % par an entre 1980 et 2005 et + 8,5 % par an entre 2000 et 2005) avec en 2005 125 cas/100 000. Ceci est expliqué au moins en partie par l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques et de la diffusion du dépistage individuel par dosage de l'antigène spécifique de prostate ou PSA (Prostate Specific Antigen). Le taux d'incidence s'est ensuite stabilisé entre 2005 et 2010 et l'hypothèse concernant cette stabilisation est issue du fait qu'une grande partie des cancers seraient à présent diagnostiqués.

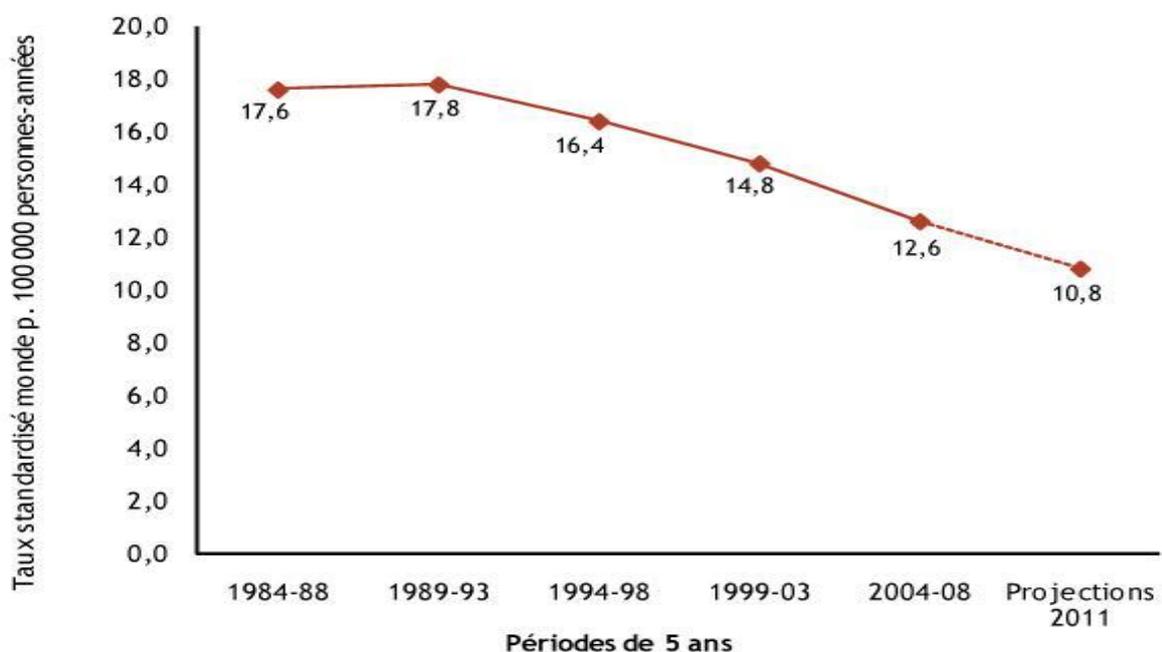


Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du cancer de la prostate de 1980 à 2005. Projections pour l'année 2011

Sources : 2011 HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011

Concernant la mortalité, après avoir culminé au cours de la période 1989-93 (en moyenne 17,8 décès pour 100 000 hommes), le taux de mortalité (standardisé monde) par cancer de la prostate a, par la suite, diminué de manière notable : il est passé de 16,4 à 12,6 pour 100 000 entre les périodes 1994-98 et 2004-08, soit une baisse de 23 %.

La baisse du taux de mortalité observée, alors que le taux d'incidence a fortement augmenté, est principalement attribuée à la fréquence croissante des stades limités au diagnostic, plus facilement curables que les stades avancés. L'évolution concomitante de l'accès à des prises en charge standardisées et aux progrès thérapeutiques y a aussi largement contribué (techniques de prostatectomie, radiothérapie conformationnelle, traitements locaux).



Évolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par cancer de la prostate de 1984-88 à 2004-08. Projections pour l'année 2011

Source : HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm 2011

La survie relative à 5 ans est supérieure à 80 %, elle est meilleure pour les patients d'âge moyen (82 % pour 55-74 ans) que pour les patients jeunes ou âgés (75 % pour 75-85 ans et 70 % pour les 15-55 ans) (4).

A noter que ces valeurs dépendent du stade de la maladie car selon les données américaines, les taux de survie relative à 5 ans pour les patients diagnostiqués en 1999-2005

sont de 100 % à un stade localisé ou locorégional (envahissement ganglionnaire) contre 30,6 % au stade métastatique (5).

II. DEPISTAGE

Il consiste en un dosage sérique du PSA et un toucher rectal (TR).

Ce dépistage est individuel, c'est-à-dire qu'il s'agit d'une décision du médecin traitant soit en fonction de l'existence de facteurs de risque soit suite à une demande du patient.

L'Association Française d'Urologie (AFU) recommande ce dépistage individuel (également dénommé diagnostic individuel précoce) du cancer prostatique entre 50 et 75 ans. Si des facteurs de risque tels qu'une origine afro-antillaise ou des antécédents familiaux de cancer prostatique sont isolés, un dépistage plus précoce, à partir de 45 ans, est recommandé. La limite supérieure de 75 ans correspond, en théorie, à l'âge au-delà duquel la probabilité de survie devient inférieure à dix ans. Il s'agit d'une limite quelque peu « arbitraire », mais acceptée par la plupart des urologues et des oncologues.

Le dépistage individuel s'oppose au dépistage de masse (ou organisé), ce dernier étant systématiquement proposé à une population cible.

A ce jour, aucun programme de dépistage systématique du cancer de la prostate n'a été mis en place en France comme partout ailleurs dans le monde. En effet, d'importantes questions restent encore posées aujourd'hui, en particulier concernant l'impact du dépistage en termes de réduction de la mortalité pour la population concernée, mais aussi les risques de surdiagnostic (dépistage d'un cancer qui ne serait jamais devenu symptomatique avant le décès du sujet) et de surtraitement (traitement d'un cancer sans impact sur le pronostic de la maladie), notamment dans les cas de cancers diagnostiqués à un stade très précoce et peu agressifs chez les sujets âgés.

Deux essais randomisés multicentriques ont essayé d'évaluer l'impact d'un dépistage de masse sur la survie :

→ **un essai américain, le Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial (6) :**

Dans cet essai, les auteurs évaluent l'efficacité en condition réelle d'une proposition de dépistage de 4 cancers ciblés : colorectal, pulmonaire, prostatique ou ovarien en utilisant

respectivement une rectosigmoïdoscopie, une radiographie thoracique, un PSA avec toucher rectal et un dosage du CA 125 (Carbohydrate Antigen 125) avec échographie transvaginale. L'essai est randomisé avec un bras dépistage systématique et un bras surveillance (avec dépistage individuel si nécessaire). Les 3 biais principaux sont : la sélection d'une population particulière (souvent plus jeune et avec un niveau éducatif plus élevé), la mauvaise observance dans le bras dépistage et un surdiagnostic spécifique important.

Concernant le cancer de la prostate, sur 76 685 hommes de 55 à 74 ans :

- A 7 ans : aucune différence significative de mortalité spécifique du cancer de la prostate, risque relatif (RR) = 1,13 [intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,75 à 1,70] malgré une incidence du cancer de la prostate statistiquement et significativement plus grande dans le bras dépistage (2820 cas contre 2322 dans le bras de référence : RR = 1,22 [1,16 à 1,29]) (7).
- A 13 ans (8) (57 % des patients randomisés) : on retrouve toujours une incidence plus élevée dans le bras dépistage, RR = 1.12 [IC 95% : 1.07 à 1.17] et toujours aucune différence de mortalité spécifique avec un RR = 1.09 [IC 95% = 0.87 à 1.36].

→ un essai européen, le **European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)** (9) :

Essai randomisant 182 000 hommes de 50 à 74 ans de 7 pays européens dont 162 243 dans le groupe prédéfinis d'hommes de 55 à 69 ans (dit « core group ») entre un bras avec dépistage systématique et un bras sans dépistage avec la survie spécifique comme critère principal.

Dans le « core group », il y a eu 214 décès par cancer de la prostate dans le bras dépistage et 326 dans le bras de référence soit une baisse significative : RR = 0,80 (0,65 à 0,98). A noter que pour le sous groupe des hommes âgés de 65 à 69 ans l'intervalle de confiance n'incluait pas 1. Il n'y avait pas de différence de survie globale.

Dans le sous groupe de 50 à 54 ans, le faible nombre de décès (10 pour les 2 bras) ne permet pas de mettre en évidence de différence. Dans le sous groupe 70 à 74 ans l'écart n'était pas significatif (RR 1.26 [0.8-1.99]).

A 11 ans on retrouve dans le « core group » une diminution de la mortalité spécifique de 21% (RR= 0.79 ; 95 % CI 0.68 à 0.91; p=0.001) et toujours pas de différence en survie globale (10).

La principale critique était la très grande liberté laissée aux différents pays pour ajuster la modalité de randomisation, la modalité et fréquence du dépistage et les critères d'inclusion, notamment sur l'âge.

Au total l'essai américain ne retrouve pas de bénéfice au dépistage de masse alors que l'essai européen retrouve une amélioration de la mortalité spécifique chez les 50 à 74 ans. Il n'y a par contre aucun bénéfice démontré en matière de survie globale.

Suite à ces essais, la HAS a émis en 2010 des recommandations sur l'opportunité de réévaluer l'intérêt d'un programme de dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA chez les hommes à risque modéré et l'AFU a fait de nouvelles propositions à savoir :

- un dépistage systématique des hommes « à risque » de 45 à 54 ans
- un dépistage systématique de 55 à 69 ans avec PSA annuel si supérieur à 1 et tous les 3 ans si inférieur à 1.

Enfin, l'HAS a publié le 4 avril 2012 un rapport d'orientation sur la question de l'identification des facteurs de risque et de la pertinence d'un dépistage par dosage du PSA auprès de populations d'hommes considérées comme « à haut risque ». Elle conclut qu'il n'y a pas de preuve suffisante pour justifier une telle stratégie de dépistage.

Elle souligne l'importance de poursuivre la recherche sur des tests performants, avec l'identification de marqueurs permettant de distinguer les formes agressives de ce cancer de celles dont la lente évolution n'aura pas d'impact sur la vie des patients, de mieux comprendre la situation épidémiologique aux Antilles par la poursuite des études en cours notamment et d'améliorer l'information des hommes souhaitant s'engager dans la démarche.

III. FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque reconnus sont :

- ❖ **L'ÂGE** : en effet l'âge médian de diagnostic est de 72 ans en France.
- ❖ **LES ANTECEDENTS FAMILIAUX** : les risques sont plus élevés lorsque le père ou un frère a déjà souffert de cette maladie, ce qui suggère une prédisposition génétique. Cette hypothèse est renforcée par la découverte que les porteurs des gènes BRCA1 (Breast Cancer 1) et BRCA2 (Breast Cancer 2) ont un risque accru de cancer de la prostate.

- ❖ **LA RACE ET L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE** : les hommes de descendance africaine sont plus à risque que les caucasiens, qui sont plus à risque que les asiatiques. On estime que les indiens et les chinois sont environ 50 fois moins touchés par le cancer de la prostate que les occidentaux. Toutefois, lorsque ceux-ci migrent vers les pays où cette maladie est plus fréquente, leur risque augmente aussi. Ce qui laisse croire que des facteurs non seulement liés aux gènes, mais aussi à **l'alimentation**, exercent une influence.

- ❖ **L'ALIMENTATION : alimentation riche en matières grasses (viandes transformées et viandes rouges)**. Cela fait plusieurs années que l'on sait qu'une d'alimentation riche en lipides est associée à un risque accru de cancer de la prostate. Les graisses contenues dans la **viande rouge** ont d'abord été montrées du doigt (11). Cependant, une étude récente (2009) révèle qu'une consommation importante de **viandes transformées** (charcuteries, bacon, saucisses) augmente le risque de cancer de la prostate (12).

- ❖ **TABAGISME** : il n'y a pas de certitude quant à l'influence du tabagisme sur l'incidence du cancer de la prostate. En revanche, une étude récente montre que les fumeurs atteints d'un cancer de la prostate ont un taux de mortalité plus élevé (13).

Les experts ont suspecté les facteurs suivants d'accroître légèrement le risque de cancer de la prostate :

- Vasectomie
- Consommation d'alcool
- Hypertrophie bénigne de la prostate
- Infections sexuellement transmissibles
- Manque d'exercice
- Obésité (elle pourrait toutefois être reliée à des formes de cancers de la prostate plus difficiles à traiter)

Or, selon les données actuelles (14) ils n'auraient pas d'influence sur l'apparition de ce cancer.

IV. ANATOMIE

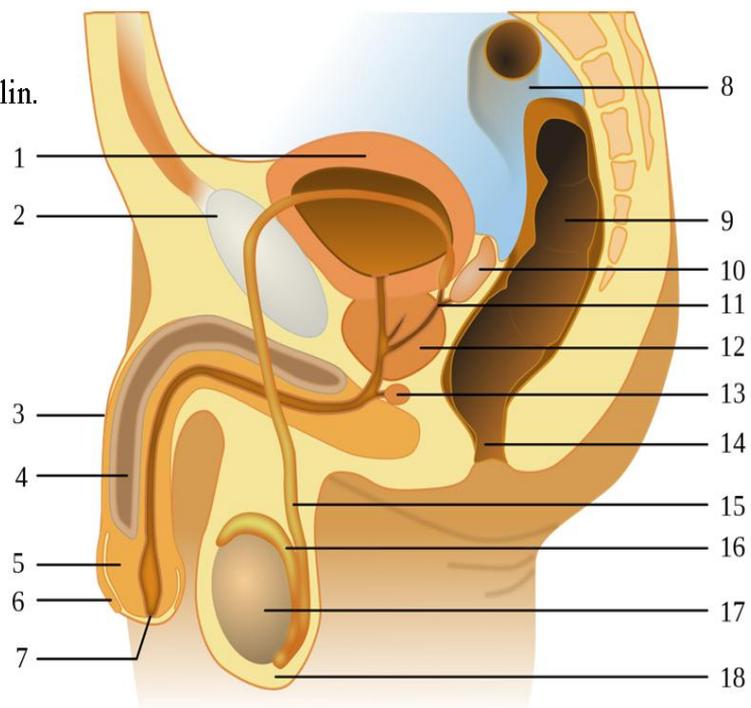
La prostate est une glande génitale entourant la partie proximale de l'urètre masculin. De forme conique, elle présente une base supérieure, un apex inférieur et quatre faces (antérieure, postérieure et inféro-latérales).

Elle est située au-dessous de la vessie, adhérant au col vésical par sa base et fixée au diaphragme uro-génital par son apex. Elle répond en avant à une graisse abondante située en arrière de la symphyse pubienne et parcourue par un riche réseau veineux : le plexus de *Santorini*. Sa face postérieure est en rapport avec la paroi antérieure du rectum dont elle est séparée par l'aponévrose de *Denonvilliers*. Latéralement elle est enfoncée dans un entonnoir formé par les élévateurs de l'anus dont elle est séparée par les lames de *Delbet*. Au-dessus et en arrière de la prostate, les vésicules séminales sont situées dans une loge délimitée par un dédoublement de l'aponévrose de *Denonvilliers*.

La taille de la prostate est approximativement celle d'une noix (3 cm de haut, 2,5 cm de profondeur) avec un poids de 15 à 25 g à l'âge adulte. Elle très petite à la naissance, prend beaucoup de volume lors de la puberté et subit une seconde période de croissance importante après l'âge de 60 ans.

Figure 1. Appareil génital masculin.

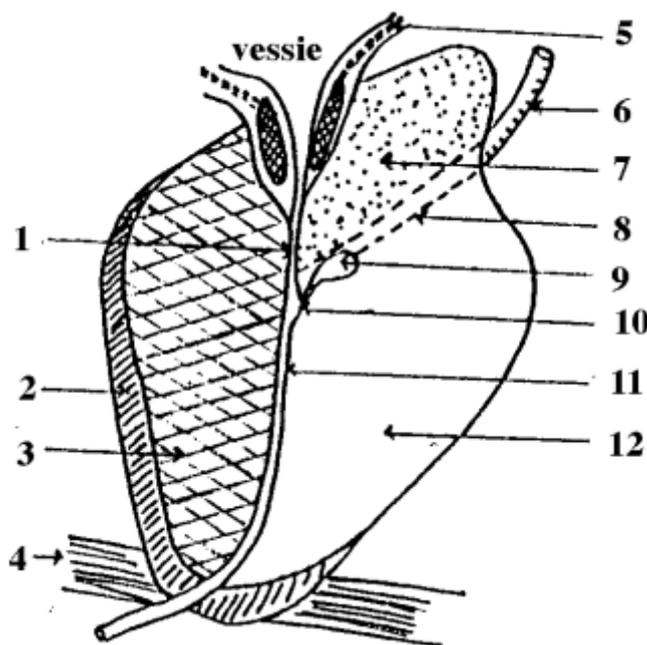
1. Vessie
2. Pubis
3. Pénis
4. Corps caverneux
5. Gland
6. Prépuce
7. Méat Urétral
8. Colon sigmoïde
9. Rectum
10. Vésicules séminales
11. Canal éjaculateur
12. Prostate
13. Glande de Cowper
14. Anus
15. Canal Déférent
16. Epididyme
17. Testicule
18. Scrotum



Elle est encapsulée par une fine membrane fibreuse qui est en continuité avec le stroma de la glande. Cette capsule présente des zones de faiblesse au niveau du col vésical, du confluent vésiculo-déférentiel et de l'apex. Elle envoie en profondeur plusieurs cloisons qui segmentent la prostate en quatre lobes : un lobe antérieur (isthme) pré-urétral, deux lobes latéraux rétro-spermatiques et un lobe médian pré-spermatique.

Elle est traversée presque verticalement par l'urètre prostatique dont la paroi postérieure est soulevée par une saillie : le veru-montanum qui divise l'urètre en deux segments (proximal et distal) et où s'abouchent l'utricule sur la ligne médiane, les deux canaux éjaculateurs plus latéralement et les glandes prostatiques de part et d'autre.

Sa vascularisation est assurée par les artères vésicales inférieures et rectales moyennes avec un drainage veineux périprostatique très abondant. Son innervation se fait par les nerfs émanant du plexus hypogastrique inférieur.



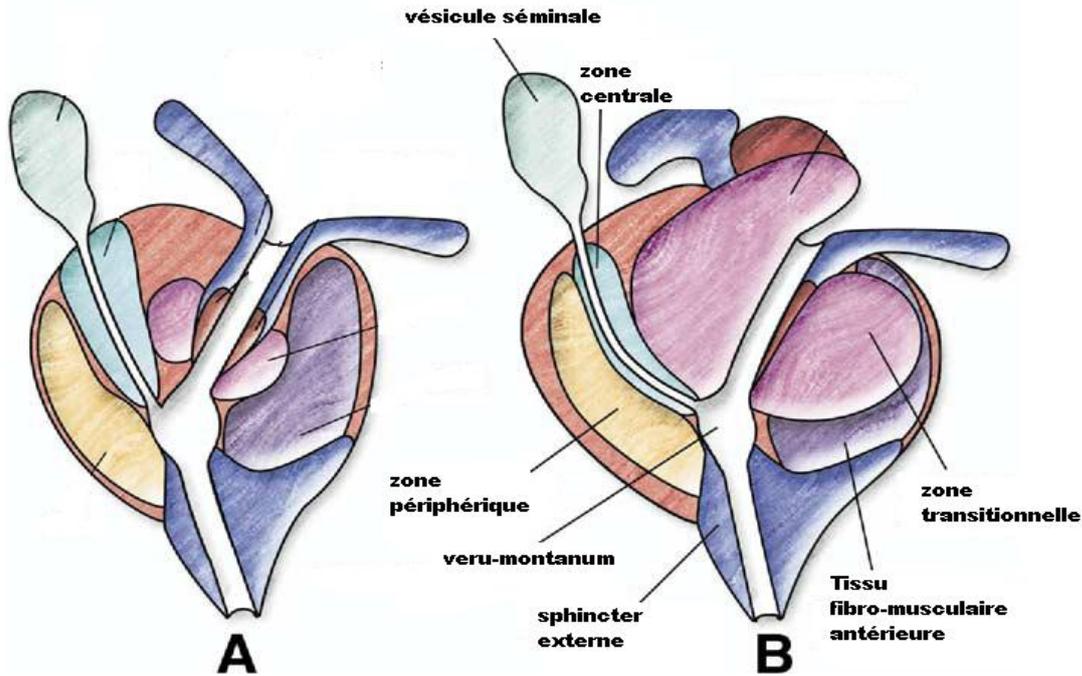
Coupe sagittale de la prostate :

1. Urètre prostatique proximal
2. Muscle sphincter strié
3. Lobe antérieur (isthme)
4. Diaphragme uro-génital
5. Sphincter lisse
6. Canal déférent
7. Lobe médian
8. Canal éjaculateur
9. Utricule prostatique
10. Véro montanum
11. Urètre prostatique distal
12. Lobe latéral

Selon la conception zonale de Mac Neal, la prostate est formée d'un tissu glandulaire (75 %) et de structures fibro-musculaires (25 %).

Le tissu glandulaire comprend :

- la zone périphérique (responsable d'environ 70 % des cancers prostatiques), postérieure et donc facilement accessible à une biopsie transrectale.
- la zone centrale (25 % des cancers prostatiques).
- la zone transitionnelle (5 % des cancers prostatiques mais siège quasi exclusif de l'hyperplasie nodulaire).



*A/ prostate de l'homme jeune
B/prostate de l'homme âgé avec hypertrophie de la zone transitionnelle*

Les zones périphérique et centrale constituent la glande externe, séparées du reste du tissu prostatique par une zone de clivage : la capsule chirurgicale. La zone centrale est disposée en cône autour des canaux éjaculateurs, étendue en arrière de l'urètre proximal, de la base prostatique au veru-montanum. La zone périphérique est postérieure et latérale, entourant la zone centrale en haut et l'urètre distal en bas. La zone transitionnelle et les glandes périurétrales constituent la glande interne. La zone transitionnelle est formée de deux petits lobes arrondis, situés de part et d'autre de l'urètre proximal. La portion non glandulaire de la prostate est représentée par le stroma fibro-musculaire, épaississement localisé de la capsule prostatique étendu en avant de l'urètre, du col vésical à l'apex.

Sur le plan fonctionnel, la prostate et les vésicules séminales sont des glandes accessoires qui produisent le liquide séminal. Les canaux déférents qui proviennent des testicules amènent dans la prostate les spermatozoïdes qui sont mélangés au liquide séminal pour former le sperme qui passe dans l'urètre au moment de l'éjaculation.

La prostate entoure la partie initiale de l'urètre, canal par où l'urine s'évacue de la vessie. Elle n'a aucun rôle dans la miction mais elle peut entraîner des symptômes urinaires en comprimant l'urètre quand elle augmente de volume.

V. METHODES DIAGNOSTIQUES

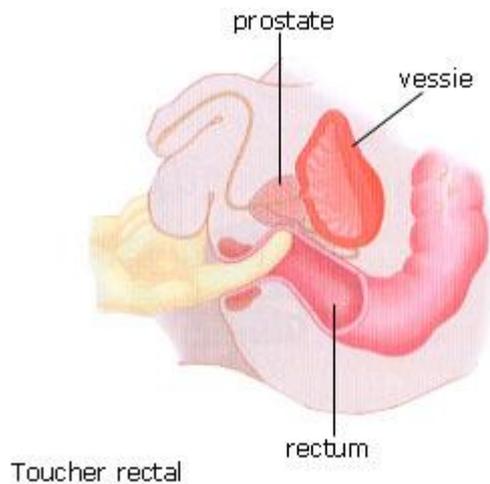
A. Suspicion diagnostique

La suspicion du diagnostic s'appuie essentiellement sur le PSA et le toucher rectal. Le diagnostic de certitude est quant à lui réalisé par l'anatomo-pathologiste sur les prélèvements de tissu cancéreux tels que des biopsies prostatiques ou des copeaux de la glande obtenus lors d'une résection trans-urétrale de prostate (RTUP).

1) Le toucher rectal

La plupart des cancers de la prostate se développe dans la zone périphérique (située en postérieure) de la prostate accessible par voie rectale. Alors qu'une prostate normale est souple, en cas de cancer, le toucher rectal peut montrer une induration, localisée ou étendue, respectant ou pas les contours de la prostate.

Un TR anormal doit systématiquement conduire à des biopsies quel que soit le niveau du PSA. En effet la valeur prédictive positive (VPP) d'un TR anormal avec un PSA dosé à 2ng/ml est de 5-30 % selon les séries (15).



Le toucher rectal apprécie le volume de la prostate, la régularité des contours et la consistance de la glande.

2) Le PSA

Le PSA est une protéine produite quasi exclusivement par les cellules épithéliales de la glande prostatique et en faible quantité par les cellules épithéliales des glandes péri-urétrales.

Le PSA est donc spécifique de la prostate et non pas du cancer. Le taux de PSA dans le sang est exprimé en nanogrammes par millilitres (ng/ml), il est normalement présent dans le sérum des hommes à une faible concentration.

En dehors du cancer prostatique, une élévation du PSA sérique peut être rencontrée dans les hypertrophies bénignes de la prostate (HBP), les prostatites aiguës et les cancers de la prostate, d'où l'importance de corréliser la clinique aux valeurs biologiques.

Une valeur du PSA supérieure à 4 permet d'obtenir une sensibilité de 93 % et une spécificité de 24 %. La valeur prédictive positive du PSA est de 25-35 % pour un PSA entre 4 et 10 ng/ml et de 50-80 % pour un PSA au-dessus de 10 ng/ml (16).

Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/ml, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. La fraction libre du PSA est moins élevée en cas de cancer qu'en cas d'HBP. Un rapport du PSA libre sur le PSA bas (< 15 %) est corrélé avec la présence d'un cancer.

B. Diagnostic de certitude

1) Biopsies prostatiques

Actuellement, on considère que :

- ✓ Si le taux sérique de PSA est supérieur à 10 ng/ml, il existe un risque important de cancer justifiant d'effectuer des biopsies (spécificité de 80%).
- ✓ Si le taux reste entre 4 et 10 ng/ml, l'indication des biopsies est posée en fonction :
 - du rapport PSA libre/PSA total (péjoratif si inférieur à 15%).
 - de la vélocité du PSA (qui correspond à l'augmentation du PSA au cours de l'année exprimée en ng/ml/an).
 - de l'existence ou non de facteurs de risque.

Les biopsies se font essentiellement par voie transrectale sous contrôle échographique. Le schéma utilisant des biopsies transpérinéales peut être utilisé mais en deuxième ligne du fait d'un risque de rétention aigue d'urine de l'ordre de 10%.



Une anesthésie locale à base de lidocaïne à 1 % est recommandée ainsi qu'une antibioprofylaxie (ofloxacine 400 mg ou ciprofloxacine 500 mg en une prise unique par

voie orale, une à deux heures avant la réalisation de l'acte). L'absence d'anesthésie générale permet de réaliser ces biopsies en ambulatoire.

En France, l'AFU recommande de faire 12 biopsies étagées sur l'ensemble de la glande. Les prélèvements sont réalisés au niveau médiolobaire et latéral (à la base, au milieu et à l'apex pour chacun).

En cas de prostate de volume inférieur à 40 à 50 cm³, les deux biopsies médiolobaires de l'apex peuvent ne pas être pratiquées (schéma à 10 biopsies) (niveau de preuve 3). L'option de réalisation d'un schéma de biopsies initiales de plus de 12 prélèvements n'augmente pas significativement le taux de détection (niveau de preuve 1) (17) et donc les techniques comme les biopsies de saturation (supérieur à 18 biopsies) ne sont plus recommandées.

Les complications sévères post biopsies sont assez rares, avec un taux d'hospitalisation à 1,9 % dans les 30 jours suivant l'acte (18). Le taux des complications infectieuses sévères et de rétention aiguë d'urine rapporté après des biopsies prostatiques réalisées par voie transrectale représente moins de 1 %. Ces dernières sont réparties dans le tableau ci-dessous (19).

Complications	Fréquence (%)
Hémospémie	37,4
Urétrorragie > 1 jour	14,5
Fièvre	0,8
Sepsis	0,3
Réctorragie	2,2
Rétention aiguë d'urines	0,2
Prostatite	1
Épididymite	0,7

Complications après biopsies prostatiques par voie transrectal

2) Copeaux prostatiques

Le diagnostic est parfois obtenu par la présence de tissu cancéreux sur les copeaux prostatiques issus d'une résection endoscopique par voie trans-urétrale (dit couramment

« rabotage ») dans le cadre d'une hypertrophie prostatique. L'examen anatomopathologique détaille alors le pourcentage de copeaux envahis par le cancer

VI. PHYSIOPATHOLOGIE-ANATOMOPATHOLOGIE

A. Physiopathologie

La plupart des cancers de la prostate évoluent très lentement et la grande majorité des hommes chez qui l'on détecte ce cancer décéderont d'une autre cause.

L'histoire naturelle est mal connue. Le cancer débute classiquement dans la zone périphérique (55 à 68 % des cas) ou dans la zone transitionnelle (24 à 40 % des cas) et exceptionnellement dans la zone centrale (5 à 8 % des cas).

Il s'agit dans environ 40 % des cas d'un cancer multiple avec plusieurs foyers tumoraux intra prostatiques.

L'extension locale du cancer se fait vers la capsule prostatique, les vésicules séminales, le trigone vésical et l'uretère. Le rectum est initialement protégé par l'aponévrose de *Denonvilliers*.

L'extension ganglionnaire part des aires ilio-obturatrices puis iliaques externes et enfin lombo-aortiques.

L'extension métastatique se fait principalement au niveau osseux mais aussi pulmonaire, hépatique et cérébral.

Les cancers prostatiques constituent une entité hétérogène car certains vont progresser très rapidement et pour d'autres l'évolution se fera sur plusieurs années.

B. Anatomopathologie

Histologiquement la tumeur est un adénocarcinome (> 95 % des cas) et exceptionnellement un sarcome.

La classification utilisée est celle de Gleason, basée sur des critères cytologiques et histologiques des cellules tumorales qui sont plus ou moins bien différenciées. Il existe une corrélation entre un score de Gleason élevé et la progression tumorale.

On distingue 5 grades de Gleason depuis le grade 1 bien différencié, jusqu'au grade 5 indifférencié.

En effet le cancer de prostate est habituellement une tumeur aux aspects polymorphes dans laquelle on rencontre plusieurs clones de cellules tumorales de différenciations diverses.

Il faut considérer le grade respectif des deux clones de tissus cancéreux les plus représentés dans l'échantillon de tumeur étudié et additionner ces deux grades.

→ On obtient ainsi un chiffre, de 2 à 10, qui représente le score de Gleason de ce cancer.

- Les tumeurs de score 2 à 4 sont des cancers de bas grade de malignité.
- Les tumeurs de score 5 à 7 des cancers de grade intermédiaire.
- Les tumeurs de score 8 à 10 correspondent aux cancers de la prostate de haut grade, qui sont les plus agressifs et évolutifs.

VII. BILAN D'EXTENSION

A. Loco-régional

1) Le toucher rectal

Le fait qu'une tumeur soit palpable modifie la stadification (cT2 voir cT3 ou cT4) du cancer et a un impact important sur la décision thérapeutique.

2) L'échoendoscopie transrectale

Son rôle est surtout de visualiser la prostate lors des biopsies, de la mise en place des grains d'iode radioactif (curiethérapie) ou des grains d'or intraprostatiques.

Son utilisation peut être utile pour déterminer une zone suspecte et permettre d'augmenter le nombre de biopsies dans cette zone sans pour autant empêcher la réalisation de biopsies étagées (20).

C'est un mauvais examen pour l'évaluation de l'extension locale car elle ne permet de visualiser que 2/3 des foyers cancéreux et 1/3 des effractions capsulaires (21).

3) La tomодensitométrie (TDM)

La TDM manque de résolution au niveau des tissus mous et il est difficile de déterminer une effraction capsulaire ou une invasion des vésicules séminales.

Affirmer une atteinte ganglionnaire sur un scanner est délicat car la corrélation entre la taille des ganglions et l'envahissement métastatique est faible (22).

En cas de PSA < à 15 ng/ml et de score de Gleason < à 7, le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont virtuellement sans anomalie ganglionnaire décelable et ne sont pas recommandés (23).

Au total, chez les patients à risque intermédiaire ou élevé, une imagerie d'évaluation ganglionnaire est recommandée et sera réalisée en même temps que l'évaluation de l'extension locale par l'IRM. Toutefois en pratique, en l'absence d'accès à cet examen, une TDM sera réalisée.

4) Imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est l'examen d'imagerie de référence pour l'évaluation locale du cancer prostatique.

Actuellement, l'IRM est indiquée dans deux situations :

- Localiser un sextant suspect après une première série de biopsies négatives.
- Apprécier le volume et l'extension locale d'un cancer nouvellement diagnostiqué, en complément des biopsies, avant le choix du traitement. Cette indication est surtout valable pour les tumeurs à risque d'extension intermédiaire ou élevé afin de rechercher un envahissement de la capsule et/ou des vésicules séminales, ce qui modifie la technique chirurgicale (passage au large de la lésion afin d'augmenter la probabilité d'obtenir une marge saine (24)) ou le contourage en radiothérapie.

L'IRM est le seul examen morphologique qui peut détecter un envahissement extra prostatique sans avoir recours à des biopsies. La détection d'une extension extra capsulaire de plus de 1mm (stade pT3 étendu) est possible avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 95 %, si l'on ne retient que les trois signes directs : le comblement de l'angle prostatorectal, l'hyposignal d'un pédicule neurovasculaire et la présence d'un hyposignal dans la graisse péri prostatique (25). L'envahissement de la portion extra prostatique des vésicules séminales peut être détecté avec une sensibilité équivalente et une spécificité de pratiquement 100 %.

La fiabilité de la détection est soumise à une courbe d'apprentissage bien illustrée dans une étude qui montre que la sensibilité, la spécificité et la fiabilité passent, respectivement, de 31 à 65 %, de 71 à 78 % et de 42 à 69 % après une lecture de 40 examens (26).

L'IRM comme le scanner a une fiabilité limitée pour détecter un envahissement ganglionnaire avec comme seul critère morphologique la mesure du diamètre axial minimum du ganglion. Ce dernier sera considéré comme suspect si :

- la mesure est supérieure à 10 mm.

- la mesure est supérieure à 8 mm avec un rapport mesure du plus petit axe/mesure du plus grand axe supérieure à 0.8 (donc un ganglion « rond ») (27).

Malheureusement, beaucoup de métastases ganglionnaires du cancer de la prostate se développent dans des ganglions de taille normale et il n'est pas possible d'affirmer le caractère tumoral d'un ganglion en IRM, car le signal des ganglions métastatiques est identique à celui des ganglions normaux.

Les résultats de la littérature ont été résumés dans une méta-analyse qui conclue à la faible sensibilité du scanner et de l'IRM avec respectivement 42% et 39% et une spécificité équivalente à 82 % chacun (28).

En radiothérapie conformationnelle ou en curiethérapie l'IRM permet de mieux délimiter la prostate (notamment au niveau de la base et de l'apex) et les organes adjacents que le scanner grâce à une résolution en contraste nettement supérieure. Le contourage de la prostate peut ainsi être envisagé par une fusion d'images entre le scanner et l'IRM. Cette voie de recherche a pour objectifs de limiter la toxicité du traitement tout en augmentant les doses délivrées à la tumeur (29).

L'IRM du cancer de la prostate a surtout pris son essor en 1991 suite à la mise au point de l'antenne endorectale dont l'intérêt a été progressivement établi dans le bilan d'extension local du cancer (30).

Cette antenne est introduite dans le rectum, juste à côté de la glande prostatique, avec à son extrémité un ballonnet gonflé pour la fixer et l'adapter à la taille et à la forme de la prostate. Les éléments d'amplification du signal situés à l'intérieur de l'antenne permettent d'obtenir une résolution spatiale plus élevée avec un rapport signal/bruit considérablement supérieur par rapport à une antenne de surface (antenne pelvienne).

Avec la séquence de référence (écho de spin rapide ou *fast spin echo* pondérée en T2 : [FSE-T2]), l'IRM n'avait qu'une spécificité limitée compte tenu de la fréquence des hyposignaux bénins et des cancers en isosignal. Ceci a été fortement amélioré par l'IRM fonctionnelle avec trois séquences possibles : l'IRM dynamique ou de contraste (encore appelée IRM de perfusion), la spectroscopie et l'imagerie de diffusion.

L'utilisation d'une antenne endorectale est indispensable pour la réalisation des deux dernières techniques.



Antenne rectale eCoil[®] : L'IRM avec antenne endorectale a prouvée qu'elle améliorerait le staging par rapport à un examen clinique avec des biopsies. Cependant, même si elle augmente la résolution spatiale, elle crée des artefacts

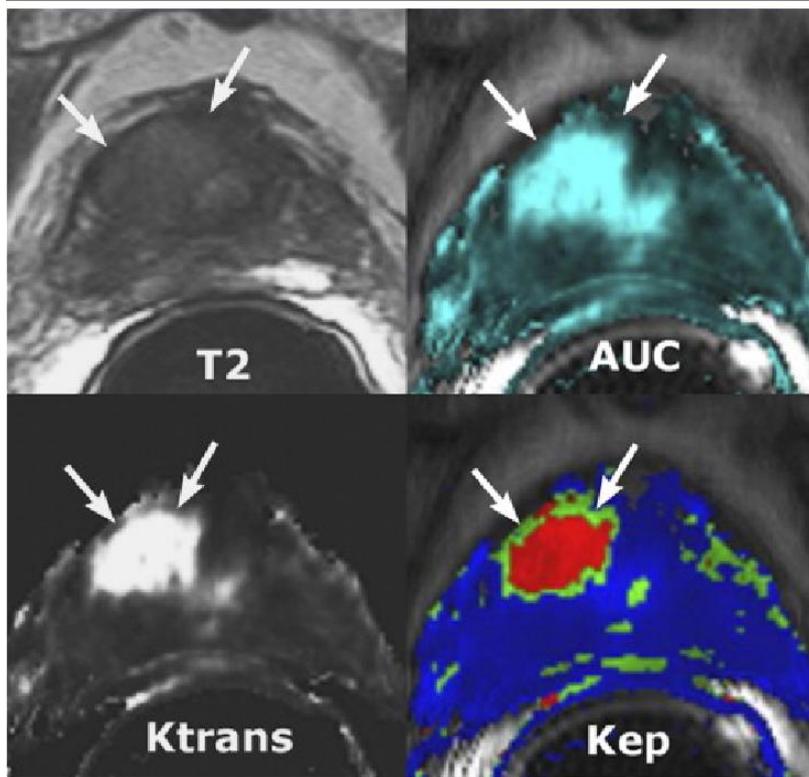
Quelle que soit la séquence utilisée la qualité est dégradée par les artefacts des biopsies, dont le délai de disparition est de huit semaines (31). Un délai de 6 semaines minimum doit être respecté pour réaliser une IRM après des biopsies.

a/ L'IRM dynamique

L'IRM dynamique compare la cinétique du gadolinium dans la tumeur, dans la prostate normale et hyperplasique. Les paramètres sont le flux d'entrée du produit de contraste (rehaussement ou *wash-in*) et son retour vers le plasma après la diffusion interstitielle (lavage ou *wash-out*) (32).

La sensibilité très élevée de l'IRM dynamique (> 90–95 %) se fait donc au détriment d'une spécificité qui ne dépasse pas 70 % dans la majorité des études (33).

Il est possible de mesurer les variations de signal des tissus (approche semi-quantitative) ou de concentration de gadolinium (approche quantitative) après l'arrivée du bolus dans la prostate.



Approche quantitative de l'IRM dynamique :

hyposignal T2 déjà évocateur. L'imagerie fonctionnelle renforce la forte suspicion de cancer antérieur : forte concentration de gadolinium (AUC : *area under the curve*), *Ktrans* (assimilable à la pente du pic de gadolinium) et *Kep* élevés (assimilable au *wash-out*)

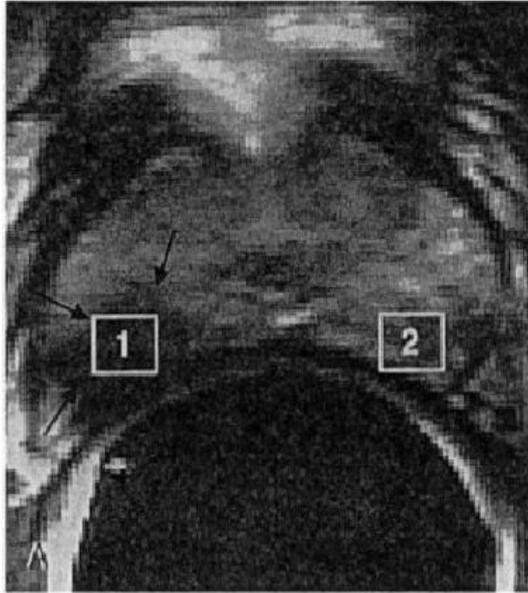
b/ L'IRM avec spectroscopie prostatique ou spectro-IRM

Les signaux des protons d'hydrogène ont des fréquences de résonance qui varient en fonction de la molécule dont ils font parti. Cette propriété (appelée le déplacement chimique) est exploitée par la spectro-IRM pour produire une cartographie des spectres métaboliques.

Les informations spectrales sont ainsi superposées sur les sextants correspondants de la séquence en FSE-T2.

Les métabolites prostatiques sont la choline+créatine (indissociables) et le citrate.

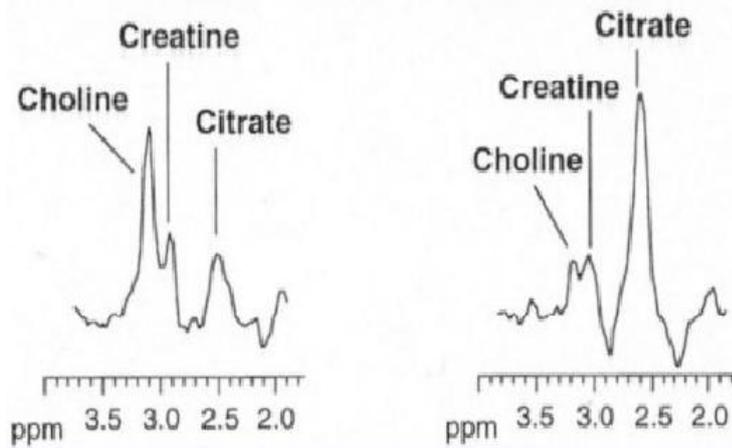
Le cancer de la zone périphérique a un rapport choline+créatine/citrate (CC/Ci) élevé qui permet de différencier les cancers des hyposignaux bénins. La fiabilité varie avec les résultats de l'imagerie T2 et la valeur du rapport CC/Ci. Le meilleur score est obtenu en cas d'hyposignal T2 couplé à un rapport CC/Ci supérieur à 0,75 (34).



Spectro-IRM prostatique :

A gauche, le spectre des métabolites (citrate ∇ , choline \nearrow) est en faveur d'une zone suspecte.

A droite, le spectre est celui d'une zone périphérique normale (citrate dominant, pas d'élévation de choline).

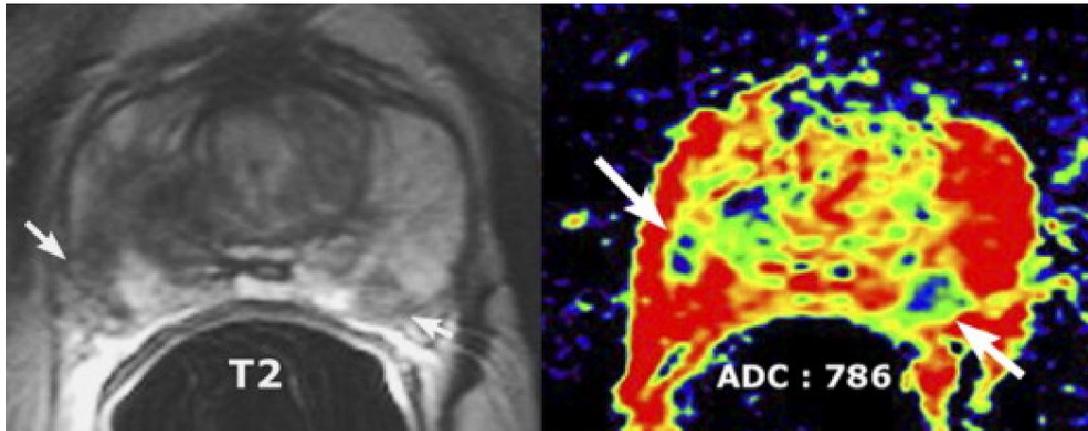


c/ L'IRM de diffusion

La diffusion des molécules d'eau (et donc de leurs protons) est libre dans un milieu liquidien et entravée dans les tissus proportionnellement au nombre d'obstacles (membrane cellulaire, etc.) que rencontrent les molécules d'eau.

Dans une séquence pondérée en diffusion, le rephasage entravé des protons (cas d'une tumeur avec densité cellulaire élevée) entraîne une chute du signal en IRM.

Si plusieurs gradients (application de champs magnétiques non uniformes) sont utilisés, il est possible de calculer un coefficient de diffusion (ou « ADC »).



IRM de diffusion

La fiabilité de l'IRM fonctionnelle peut être améliorée en combinant les séquences. En pratique clinique, la réalisation des trois séquences rend l'examen trop fastidieux et avec la combinaison IRM dynamique-diffusion, il est rapporté une sensibilité supérieure à 90 %, une spécificité de 80 à 90 % et une fiabilité d'au moins 85 % (33).

Quelle que soit la technique utilisée, la corrélation avec l'imagerie T2 est indispensable, notamment pour la détection des cancers de la zone de transition.

5) TEP (Tomographie par émission de positons) couplée au scanner

L'utilisation du 18-fluorodéoxyglucose (18-FDG) n'est pas recommandée, l'élimination urinaire du produit empêchant la détection fiable des adénopathies pelviennes. Le PET scan (Positron emission tomography) doit être réalisé avec un radio-traceur sans (ou avec une faible) élimination urinaire. Le radio-traceur le plus utilisé est la fluorocholine marquée (35).

6) Biopsies et lymphadénectomie

Les biopsies peuvent donner de façon probabiliste des informations sur l'extension locale comme l'atteinte uni ou bilatérale, un envahissement massif de la prostate (nombre de biopsies positives, mesure tumorale des carottes de biopsie), une atteinte des vésicules séminales ou un franchissement capsulaire.

La lymphadénectomie ilio-obturatrice et iliaque externe est indiquée pour le staging ganglionnaire mais n'aurait que peu de vertu thérapeutique notamment en cas de radiothérapie (36).

En cas de cancer localisé dit «à faible risque » selon Amico (cf CLASSIFICATION) le curage est optionnel car le risque ganglionnaire est inférieur à 5% (37).

En cas de cancer localisé de « risque intermédiaire ou élevé », la lymphadénectomie est souhaitable, et ce d'autant plus qu'un traitement curatif chirurgical est envisagé. Généralement, elle est recommandée si une des biopsies contient majoritairement du grade 4, ou si du grade 4 est présent sur plusieurs biopsies (38). Elle doit être discutée avant une radiothérapie car une atteinte ganglionnaire modifie les volumes traités et la durée de l'hormonothérapie.

B. A distance

1) La scintigraphie osseuse

Le cancer de la prostate est un cancer ostéophile et la scintigraphie osseuse est l'examen de référence pour la détection des métastases osseuses.

Avec un PSA inférieur à 10 ng/ml le taux de métastases est < à 1% (39).

Le risque de positivité d'une scintigraphie osseuse est faible pour des valeurs de PSA < 20 ng/ml chez des patients ne présentant pas de douleur osseuse ou de lésion localement évoluée (T3-T4) et ayant une tumeur bien ou moyennement différenciée (40).

La scintigraphie osseuse est donc recommandée pour les cancers de la prostate palpables T2b et présentant des valeurs de PSA > à 10 ng/ml ou un contingent de grade 4 sur les biopsies prostatiques.

La sensibilité de cet examen varie entre 46 et 70 % mais le principal problème est sa faible spécificité. En effet, des zones de captation scintigraphique ne peuvent pas être définies avec certitude comme étant malignes ou bénignes et doivent parfois être caractérisées par des examens complémentaires, notamment des radiographies standards.

Il est parfois préférable d'avoir recours à l'IRM, plus fiable que le scanner, pour rattacher une anomalie de fixation à sa cause (41). Dans les cas les plus douteux, une biopsie osseuse peut être nécessaire.

2) L'IRM

L'IRM corps entier couvrant la moelle osseuse de la voûte crânienne aux orteils est possible dans certains centres de radiologie. Une séquence pondérée en T1 sans injection de gadolinium et une séquence pondérée en T2 sont réalisées. Les résultats montrent une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de la scintigraphie osseuse dans tous les territoires sauf sur les côtes et la voûte crânienne (42).

Il a été proposé de limiter le champ d'exploration au squelette axial avec une sensibilité de détection des métastases de 100% contre 46% pour la scintigraphie osseuse, 63% pour l'association scintigraphie + clichés standards centrés sur les foyers de fixation et 83 % pour

l'association scintigraphie + clichés centrés + IRM centrée sur les foyers de fixation (43). Cette IRM du rachis est beaucoup moins chronophage que celle du corps entier (temps d'occupation de la salle d'examen d'environ 25minutes).

L'extension des indications en routine se heurte à un accès actuellement plus limité à l'IRM qu'à la scintigraphie. Cette IRM est donc réservée pour l'instant aux résultats douteux de la scintigraphie.

3) Autres imageries

En dehors de l'atteinte osseuse, le cancer de la prostate peut donner des métastases ganglionnaires extra pelviennes, pulmonaires, hépatiques, cérébrales ou cutanées. Ces dernières peuvent être découvertes lors du bilan d'extension ganglionnaire pour les stades à risque intermédiaire ou élevé ou sur une imagerie demandée devant une symptomatologie suspecte.

La TEP-FDG (tomographie par émission de positons-fluorodéoxyglucose) n'a pas une bonne sensibilité en raison d'une faible activité métabolique du glucose dans le cancer de la prostate (44) : elle n'est donc pas recommandée dans cette pathologie. A noter cependant un essai (45) qui a évalué les performances de la TEP-FDG pour la détection de métastases ganglionnaires chez 24 patients présentant une augmentation de PSA au dessus de 4 ng/mL après prostatectomie radicale ou radiothérapie. Tous les patients ont eu un curage ganglionnaire et la TEP-FDG a permis de détecter la ou les atteintes ganglionnaires chez 12 des 16 patients (75 %) sans aucun faux-positif. Cet examen pourrait ainsi s'avérer utile pour la détection des métastases ganglionnaires macroscopiques lorsque la TDM est douteuse et que la concentration circulante de PSA est supérieure à 4 ng/mL.

VIII. AUTRES TECHNIQUES EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

A. PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3)

Le dépistage du cancer de la prostate repose sur le toucher rectal et le dosage sérique du PSA. Ce dernier ayant une VPP faible (jusqu'à trois-quarts des patients avec un PSA compris entre 4 et 10 ng/ml auront des biopsies prostatiques négatives), de nouveaux marqueurs diagnostiques ont été recherchés afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage. Une des techniques développée est d'aller rechercher dans les urines des cellules tumorales « poussées » dans l'urètre prostatique par un toucher rectal appuyé, les techniques de

biologie moléculaire permettant de détecter de très faible quantité de marqueurs spécifiques du cancer.

PCA3 est un gène dont l'expression dans les cellules cancéreuses prostatiques est 66 à 140 fois plus importante que dans les cellules prostatiques saines (46) et qui n'est pas exprimé dans les autres tissus sains ni dans les cancers vésicaux ou rénaux. Le principe est de détecter des acides ribonucléiques messagers (ARNm) du gène PCA3 par une technique d'amplification et notamment la TMA (Transcription Mediated Amplification), commercialisée par Gen-Probe (kit Progenesa®). Le résultat de ce dosage permet d'établir un score obtenu par le rapport des ARNm du PCA3 et du PSA urinaire. Un score supérieur à 35 semble être le seuil retenu en faveur d'un cancer de la prostate.

Plusieurs études ont attesté de la supériorité du score PCA3 sur le dosage du PSA (total et rapport libre/total) en termes de spécificité, au détriment d'une sensibilité un peu inférieure. Ce test peut être réalisé chez les patients candidats à une première série de biopsies en améliorant la spécificité de 47 à 66 % dans la série de *Van Gils et al.* (47) avec une valeur prédictive négative (VPN) de 80% et cela quelle que soit la valeur du PSA. Il peut être également réalisé en cas de négativité d'une première série de biopsies avec une spécificité de 72% et notamment une valeur prédictive négative de 83% dans la série de *Marks et al.* (48). Les patients ayant un test PCA3 négatif ont donc peu de chances d'avoir un cancer de la prostate.

Actuellement le test n'est pas encore remboursé en France et seulement deux laboratoires le proposent au prix de 300 euros (Biomnis et Pasteur Cerba).

B. TEP-TDM à la choline

La choline est le composant essentiel des phospholipides membranaires. La concentration de son métabolite (phosphatidylcholine) est élevée dans les cellules carcinomateuses prostatiques et proportionnelle à la prolifération cellulaire.

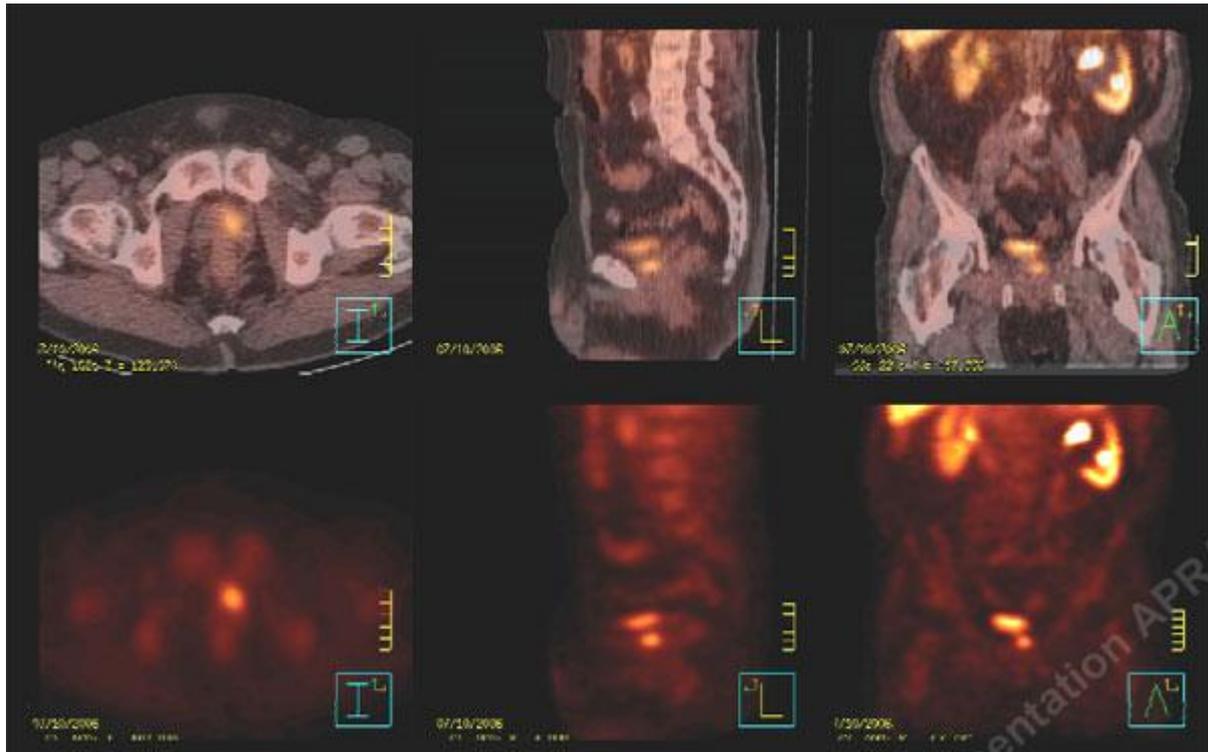
La technique a d'abord utilisé des analogues de la choline marqués au carbone 11 qui vont s'accumuler dans les cellules cancéreuses dès la 1ère minute, en restant assez stable au cours du temps et surtout avec une excrétion urinaire faible (avantage pour l'exploration pelvienne).

Cette technique a montré son intérêt dans le bilan d'extension initial (49) mais, c'est surtout pour l'évaluation après traitement (50) et le diagnostic des récives (51) que ce traceur semble intéressant. L'inconvénient majeur est la faible période du carbone 11 (21 minutes) qui ne permet pas une distribution commerciale du produit.

La fluorocholine marquée au fluor 18 (18F-fluorocholine) a une période plus élevée (110 minutes) et a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis 2010

(IASOcholine®) pour la détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate. Par rapport à la 11C-choline, la 18F-fluorocholine a une biodistribution similaire, mais l'inconvénient d'une élimination urinaire importante et précoce impose des acquisitions dynamiques sur le pelvis pour visualiser les foyers pathologiques avant que n'apparaisse l'activité vésicale.

Cette technique a d'abord été utilisée pour détecter un cancer primitif prostatique avec des résultats mitigés (52) et semble prometteuse dans le cadre de récives biologiques (53).



C. La lympho-IRM avec injection intraveineuse de particules de fer (ou « UPSIO » Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide)

La sensibilité de l'IRM pour la détection d'atteinte ganglionnaire étant médiocre (environ 33%), il a été développé cette technique permettant de l'optimiser. Des microparticules injectées 24 heures avant l'IRM vont être captées par les ganglions normaux donnant un hyposignal très franc sur les séquences pondérées en T2. Les ganglions métastatiques ne captent pas les particules et restent donc en hypersignal. En cas d'envahissement partiel, les foyers tumoraux sont en hypersignal et les territoires sains en hyposignal.

Dans une série récente, la sensibilité est de 90,5 % contre 34,4 % sans injection. En cas de ganglion de 5 à 10 mm de grand axe, la sensibilité est de 96 %. La spécificité globale est de 98 % et la VPN de 97 % (54).

Cette technique pourtant prometteuse, n'a fait l'objet d'aucune mise à jour depuis 2003 et n'a pas l'AMM en France

D. L'immunoscintigraphie (ProstaScint®)

Il s'agit d'une technique de scintigraphie par émission de positons, essentiellement utilisée aux USA, utilisant l'administration d'anticorps monoclonaux marqués, spécifiques de certains antigènes de membrane de cellules prostatiques. Dans la détection des métastases ganglionnaires, il a été retrouvé une sensibilité de 60-67%, une spécificité de 70-80%, une VPP de 75% et une VPN de 73% (55).

IX. CLASSIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES

A. Classification TNM clinique

Elle est obtenue à partir des données de l'examen clinique (le TR essentiellement) et des imageries réalisées (IRM, TDM, scintigraphie).

Cette classification a été actualisée en 2009 (56)

Tumeur primitive (T)	
Tx	Tumeur primitive non évaluée
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur non palpable et non visible à l'imagerie*
T1a	< 5 % des copeaux de RTUP pour HBP
T1b	> 5 % des copeaux de RTUP pour HBP
T1c	Découverte par biopsie en raison d'une augmentation de PSA
T2	Tumeur limitée à la prostate **
T2a	Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
T2b	Atteinte de plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
T2c	Atteinte des deux lobes
T3	Extension au-delà de la capsule prostatique
T3a	Extension extra-capsulaire uni ou bilatérale
T3b	Extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
T4	Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée

Ganglions régionaux (N)	
Nx	Ganglions régionaux non évalués
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Atteinte ganglionnaire régionale

Métastases (M)	
Mx	Métastases à distance non évaluées
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance
M1a	Ganglions non régionaux
M1b	Os
M1c	Autres sites avec ou sans atteinte osseuse

* La classification de l'American Joint Committee intègre le score de Gleason pour différencier le T1a du T1b :

- T1a < 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5.
- T1b > 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.

** En cas de tumeur retrouvée dans un ou deux lobes à la biopsie mais non perçue cliniquement ou à l'imagerie, elle reste classée T1c.

B. Classification post prostatectomie

1) Classification TNM pathologique : pTNM

pT0	Absence de tumeur identifiée après prostatectomie totale
pT2	Tumeur limitée à la prostate
pT2a	Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
pT2b	Atteinte de plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
pT2c	Atteinte des deux lobes
pT3	Extension au-delà de la capsule prostatique
pT3a	Extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical *
pT3b	Envahissement des vésicules séminales uni ou Bilatérale
pT4	Envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)

* L'envahissement du col vésical n'est plus classé pT4, mais est dorénavant classé pT3a.

2) Reliquat tumoral post-opératoire

Rx	Présence de résidu tumoral non évaluée
R0	Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
R1	R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
R2	R2 : reliquat tumoral macroscopique

C. Classification d'Amico (57)

Les principaux facteurs pronostiques dans le cancer de la prostate localisé sont :

- le stade clinique TNM
- le score de Gleason
- le taux de PSA sérique initial.

Des groupes à risque ont été validés pour estimer le risque de progression après prostatectomie totale, radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle.

Risque faible	PSA < à 10 ng/ml et score de Gleason ≤ à 6 et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason de 7 ou stade clinique T2b
Risque élevé (ou haut risque)	PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10) ou stade clinique ≥T2c

Les groupes à risque intermédiaire et à risque élevé sont hétérogènes : il suffit d'avoir un des trois facteurs pour définir l'appartenance à ces groupes. Une distinction existe au sein du groupe à risque intermédiaire entre les tumeurs ayant un score de Gleason 3+4 et celles ayant un score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque (57).

Une étude rétrospective française de Lille a voulu vérifier la validité pronostic de la classification d'Amico en étudiant le taux de récurrence biologique chez 730 patients consécutifs ayant eu une prostatectomie totale pour cancer de la prostate localisé ou

localement avancé (cT1–cT3). La survie sans récurrence biologique à cinq ans pour les groupes à risque faible, intermédiaire et élevé était respectivement de 92 % (IC 95 %, 88–97 %), 73 % (IC 95 %, 65–81 %) et 44 % (IC 95 %, 28–59 %) ($p < 0,001$) (58).

D. Autres facteurs pronostiques

1) Cliniques et radiologiques

En dehors des données du TR et de l'imagerie permettant de déterminer le TNM clinique, il faut citer l'obésité qui est associée à un risque évolutif majoré après traitement local (59).

2) Biologiques

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA (vélocité et temps de doublement) sont des facteurs indépendants de l'évolution de la maladie (60). Une hypotestostéronémie est également un facteur indépendant de récurrence (61). Le dosage de la testostéronémie n'est pas recommandé en routine en dehors de situations particulières : manipulations hormonales en phase métastatique et vérification de la bonne observance thérapeutique du traitement hormonal.

3) Anatomopathologiques

Le score de Gleason > 7 , la présence dominante de grade 4 ou 5 et le pourcentage de tissu tumoral sur les biopsies sont des facteurs prédictifs de la récurrence biologique (62).

L'analyse de la pièce de prostatectomie totale (envahissement uni ou bilatéral, envahissement massif, envahissement capsulaire ou des vésicules séminales) et du curage ganglionnaire fournit le pTNM.

Les limites non saines de résection prostatique lors de la prostatectomie sont un facteur indépendant de mauvais pronostic (58) (63).

La différenciation neuroendocrine, retrouvée dans certaine tumeur avec un score de Gleason élevé, a été rapportée comme facteur de mauvais pronostic. Elle est souvent associée à une maladie hormonorésistante (64), parfois sans augmentation du PSA. En revanche, on retrouve fréquemment une sécrétion anormalement élevée de chromogranine A ou de neurone spécifique éolase (NSE).

4) Autres classifications

Certains praticiens utilisent des modèles permettant de calculer de façon individuelle une estimation du risque d'envahissement loco-régional (capsule, vésicule séminale et aires

ganglionnaires) ou un risque de récurrence post prostatectomie. Les tables de *Partin* (65) et le nomogramme de *Kattan* (66) sont les plus utilisés.

X. MODALITES THERAPEUTIQUES DANS LE CANCER PROSTATIQUE LOCALISE

Dans le cancer localisé de la prostate, il existe différentes modalités de prise en charge et le choix de l'une d'elles dépendra du contexte clinique, des facteurs pronostiques mais également du choix du patient. Les moyens thérapeutiques sont essentiellement la chirurgie avec la prostatectomie et la possibilité du curage pelvien dans certains cas, la radiothérapie externe, la curiethérapie, l'hormonothérapie et les traitements par radiofréquence. On peut également dans certains cas avoir une attitude de surveillance.

A. La surveillance

La surveillance du cancer localisé de la prostate a pour objectif d'éviter les surtraitements de cancers latents ou jugés peu évolutifs.

1) L'abstention-surveillance (watchful waiting)

Elle consiste comme son nom l'indique à ne pas instaurer de traitement spécifique. Elle concerne essentiellement les hommes avec une espérance de vie inférieure à 10 ans appartenant au groupe favorable de la classification d'Amico.

2) La surveillance active

Le principe consiste à ne pas traiter immédiatement un cancer de la prostate localisé à très faible risque de progression, chez des patients demandeurs et ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans. Il s'agit d'une option thérapeutique curative qui déplace le moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie (67). Les patients éligibles sont ceux de faible risque de la classification d'Amico avec au maximum 1 à 2 carottes biopsiques positives sur une série d'au moins 10 prélèvements et une longueur tumorale < 3 mm.

Les modalités de la surveillance comportent obligatoirement :

- ✓ un contrôle du PSA tous les 3 à 6 mois pour calculer le temps de doublement.
- ✓ un TR tous les 6 à 12 mois.
- ✓ un contrôle histologique par nouvelles biopsies entre 6 et 18 mois pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale.

Une progression est rapportée dans 20 à 40 % des cas. Un temps de doublement du PSA < 3 ans est un critère d'arrêt de la surveillance, de même que la présence de grade 4 ou 5 ou un nombre de carottes biopsiques positives supérieur à 2.

Cette attitude n'est pas un standard thérapeutique et des études prospectives sont en cours (PRIAS, ProtecT, PIVOT, SURACAP).

B. La prostatectomie totale

1) Technique

La prostatectomie totale est l'un des traitements de référence du cancer de la prostate localisé chez les patients dont l'espérance de vie, estimée par l'âge et les co-morbidités, est supérieure ou égale à 10 ans soit une limite d'âge de 70-75 ans habituellement retenue.

Sur le plan technique, la prostatectomie totale est associée à l'exérèse bilatérale des vésicules séminales. La préservation des bandelettes vasculo- nerveuses peut être uni ou bilatérale et elle constitue un facteur indépendant de récupération des érections . Elle n'est pas recommandée en cas de suspicion d'atteinte extra-capsulaire.

Il existe différentes voies d'abord : voie ouverte rétropubienne, périnéale, laparoscopique transpéritonéale ou extra-péritonéale, robot assistée ou pas. Aucune des voies d'abord n'a montré de supériorité par rapport aux autres, que ce soit sur le plan carcinologique ou fonctionnel (68).

Par contre, quelle que soit la technique, l'expérience chirurgicale et le volume d'actes réalisés diminuent le taux de complications et augmente les chances de guérison (69) (70).

2) Curage ganglionnaire

L'évaluation du statut ganglionnaire peut être ébauchée par l'imagerie mais le curage ganglionnaire reste le moyen le plus sûr. Il s'agit d'un curage étendu qui concerne la région ilio-obturatrice, iliaque interne et iliaque externe bilatéral jusqu'à la bifurcation aortique. Le critère de qualité d'un curage étendu fait qu'il doit comporter au moins 10 ganglions en tout (71). Pour les tumeurs de risque faible, le taux de positivité ganglionnaire est estimé à moins de 7 % (72) et le curage ganglionnaire n'est pas recommandé.

Le rôle thérapeutique du curage sur la survie sans progression biologique et sur la survie spécifique donne lieu à des résultats contradictoires et reste encore à démontrer (73).

3) Complications

Les taux de continence urinaire après prostatectomie totale sont variables compris entre 48 % et 93,7 % à un an (68). La préservation des bandelettes vasculo-nerveuses ne semble pas améliorer ces résultats (74). Les traitements disponibles de l'incontinence urinaire après prostatectomie totale sont la rééducation vésico-sphinctérienne, les injections sous-muqueuses intra-urétrales, les bandelettes sous-urétrales, les ballonnets péri-urétraux et le sphincter urinaire artificiel.

Les plaies rectales surviennent dans moins de 4 % des cas et les fistules vésico-rectales sont rares. Le saignement peropératoire moyen est variable, compris entre 200 ml et 1,6 litre (68).

L'incidence des dysfonctions érectiles après prostatectomie totale est très variable (68). La récupération des érections dépend de la technique opératoire mais également du terrain du patient (âge, diabète, dysfonction sexuelle préalable),

La voie laparoscopique robot assistée ou non et la voie rétropubienne offrent les mêmes résultats sur les érections postopératoires (75) (74). La préservation vasculo-nerveuse permet une meilleure fonction érectile postopératoire (76). Les traitements disponibles de la dysfonction érectile après prostatectomie totale sont les agents oraux (inhibiteurs de la phosphodiesterase 5), les injections intra-caverneuses, le vacuum et les prothèses péniennes.

Le risque de sténose de l'anastomose vésico-urétrale après prostatectomie totale est d'environ 10 %. L'impact de la radiothérapie postopératoire sur le risque de sténose est controversé. Le traitement de la sténose anastomotique est endoscopique avec une simple dilatation pour les formes peu serrées jusqu'à une incision chirurgicale du col vésical pour les plus évoluées.

4) Traitement hormonal néo-adjuvant

L'hormonothérapie consiste soit en un traitement par un anti-androgène, soit en un agoniste de la LHRH (aLHRH) soit en la combinaison des deux.

Ces traitements augmentent le taux de tumeur intra-prostatique et diminuent le nombre de marges positives et le taux d'envahissement ganglionnaire mais n'améliorent ni la survie globale ni la survie sans progression par rapport à la prostatectomie totale (77) (78) (79).

L'hormonothérapie néo-adjuvante à une prostatectomie n'est donc pas recommandée.

5) L'hormonothérapie adjuvante

Les essais sur l'hormonothérapie adjuvante sont peu nombreux.

L'étude EPC (bicalutamide 150 mg versus placebo en adjuvant à la prostatectomie totale) a mis en évidence une réduction significative du risque de progression clinique de 25 % en faveur du groupe traité, uniquement pour les patients \geq à pT3 mais aucune différence de survie spécifique et globale (80).

L'hormonothérapie adjuvante n'améliore donc pas la survie mais retarde l'apparition de la récurrence biologique et clinique.

Concernant les patients avec un envahissement ganglionnaire, une seule étude randomisée avec de faibles effectifs a retrouvé un gain statistiquement significatif sur la survie globale et spécifique à réaliser un traitement hormonal adjuvant précoce (81) permettant la recommandation de ce dernier. Cependant une étude rétrospective portant sur 731 patients pN+ ayant eu une prostatectomie totale, n'a pas confirmé le bénéfice d'une hormonothérapie adjuvante sur la survie globale chez les patients ayant un envahissement ganglionnaire (82).

6) La radiothérapie adjuvante

Devant le taux important de récurrence biologique et/ou clinique après prostatectomie dans le cadre de cancers prostatiques localement évolués (franchissement capsulaire ou envahissement des vésicules séminales) ou de marges chirurgicales non saines, 3 essais prospectifs randomisés ont été réalisés.

L'étude du SWOG 8794 (83) et l'essai EORTC 22 911 (84) ont retrouvé dans cette population une amélioration de la survie sans progression (SSP) clinique ou biologique d'environ 20 % avec une radiothérapie adjuvante versus prostatectomie seule.

La réactualisation de l'étude du SWOG 8794 a même montré une amélioration à 15 ans de la survie sans métastase (46 % vs 38 %, $p = 0,036$) et de la survie globale (47 % vs 37 %, $p = 0,053$) (85).

L'étude de l'ARO 96-02 a retrouvé ces mêmes chiffres mais elle a surtout constaté en analyse de sous groupes que le bénéfice en SSP n'est en fait retrouvé que pour les marges chirurgicales non saines avec un hazard ratio (HR) à 0.41 (0.25 à 0.66) (alors qu'en cas de marges saines HR à 0.95 [0.47 à 1.93]).

Au total, la radiothérapie adjuvante immédiate peut être proposée en cas de cancer au moins pT3 et surtout en cas de marges chirurgicales envahies. Le bénéfice par rapport à une radiothérapie différée à la récurrence biologique reste à confirmer et il est souhaitable d'inclure des patients dans le protocole GETUG 17 qui concerne la population pT3 avec des berges envahies et évidemment un PSA < 0,1.

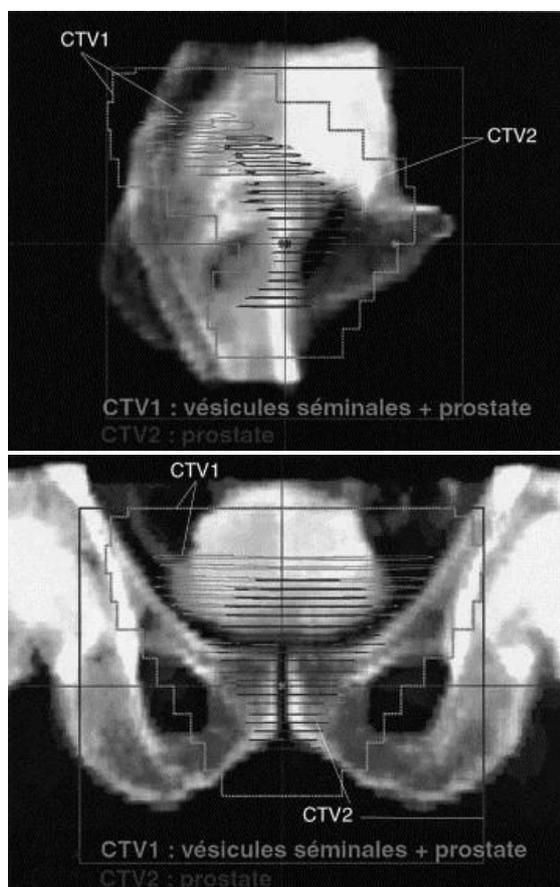
C. La radiothérapie externe

1) Introduction

Tout comme la chirurgie, la radiothérapie externe constitue un des traitements de référence du cancer localisé de la prostate. Utilisée à visée curative, elle intervient soit seule soit après une prostatectomie radicale. La technique a considérablement évolué au fil des ans en passant d'une radiothérapie en 2 dimensions (2D) utilisant des sources de Cobalt 60 et des caches plombés à une radiothérapie tridimensionnelle (3D) sur accélérateur linéaire avec collimateur multilames et selon les centres, des techniques de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI), plus connue sous le nom d'Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) et d'Image-Guided Radiation Therapy (IGRT).

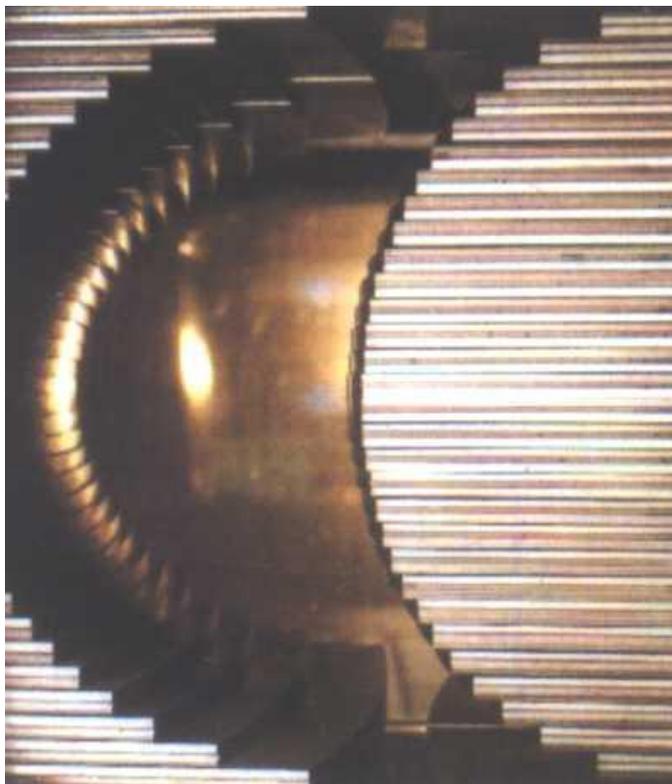
2) Historique

Ces trente dernières années, les techniques de réalisation de la radiothérapie ont considérablement évolué. La radiothérapie classique en 2D se basait sur des repères anatomiques osseux (la prostate se projetant en arrière de la symphyse pubienne, l'apex prostatique étant aux environs du bord inférieur de cette symphyse) visualisés sur des clichés radiographiques obtenus par un simulateur.



L'arrivée du scanner a permis de visualiser les dimensions et la position des volumes à traiter (prostate, vésicules séminales, relais ganglionnaires) et des volumes à éviter (les organes à risque [OAR]). Il est donc possible de réaliser une dosimétrie (détermination quantitative de la dose absorbée) tridimensionnelle permettant d'estimer la dose reçue sur les volumes d'intérêt et les OAR ainsi que de repérer les zones de sur ou sous-dosage.

La technique pour moduler la forme du champ de traitement a également progressé car on utilisait initialement des caches en plomb ou en cerrobend qui nécessitaient d'être moulés pour chaque patient. Actuellement sont utilisés des collimateurs multilames, système de lames de tungstène parallèles dont chacune est commandée par un moteur permettant un déplacement de manière indépendante avec une grande précision (0,1 mm). La position de chacune des lames est programmée par informatique pour s'ajuster à la forme irrégulière souhaitée.



Concernant la technique pour produire les rayonnements de haute énergie (c'est-à-dire dont l'énergie dépasse 1 million d'électron-volt [MeV]) à visée thérapeutique sont apparus dans les années 1950-1960 deux types de machines différentes. La première appelée télécobalthérapie consistait à utiliser le rayonnement gamma émis par une source radioactive de Cobalt 60, produisant une énergie d'environ 1.3 MeV. Cette technique, quasiment abandonnée aujourd'hui, avait l'inconvénient notamment dans le cancer de la prostate d'avoir un mauvais rendement en profondeur ainsi qu'une pénombre large. L'autre machine, qui est actuellement utilisée, est l'accélérateur linéaire dont le fonctionnement consiste à accélérer des électrons qui sont ensuite absorbés dans une cible de tungstène. Il

s'en suit la création par rayonnement de freinage d'un faisceau de photons X d'énergie maximale égale à l'énergie des électrons utilisés. Les photons X ou électrons sont utilisés pour réaliser le traitement.

3) Préparation du traitement

a/ Centrage

La préparation du traitement commence avec un « centrage » actuellement réalisé avec un scanner dédié dont sont équipés la plupart des centres de radiothérapie. Ce centrage consiste en une simulation avec le patient en position de traitement et classiquement en la mise en place des faisceaux d'irradiation.



Le patient est donc installé en position de traitement sur une table robotisée (permettant des mouvements verticaux, transversaux, longitudinaux ainsi qu'une rotation isocentrique) par des manipulateurs en électroradiologie avec utilisation si besoin de matériel de contention et mise en place de repères sur la peau (bille de plomb ou autres). L'installation du patient est cruciale ; elle doit être à la fois reproductible, confortable et adaptée aux futurs faisceaux de traitement. Dans le cas de l'irradiation prostatique, le patient est en

décubitus dorsal, avec des cales sous les genoux, permettant un déplacement postérieur du rectum plus important que celui de la prostate et offrant ainsi un gain dosimétrique. La cale sous les pieds est indissociable de la cale sous les genoux, et permet un repositionnement fiable à 3 mm près (86).

Une fois le scanner réalisé, il faut vérifier que la réplétion de la vessie et du rectum sont reproductibles pour diminuer les risques de mouvements internes. En cas de distension rectale majeure notamment, on peut être amené à réaliser un nouveau centrage.

Ensuite le radiothérapeute peut ébaucher le ou les volume(s) cible(s) et déterminer le centre des champs de traitement appelé isocentre. Un système de laser permet alors de projeter sur la peau du patient les points attachés aux faisceaux et notamment les isocentres qui sont ensuite tatoués ou marqués par de la fuchsine.

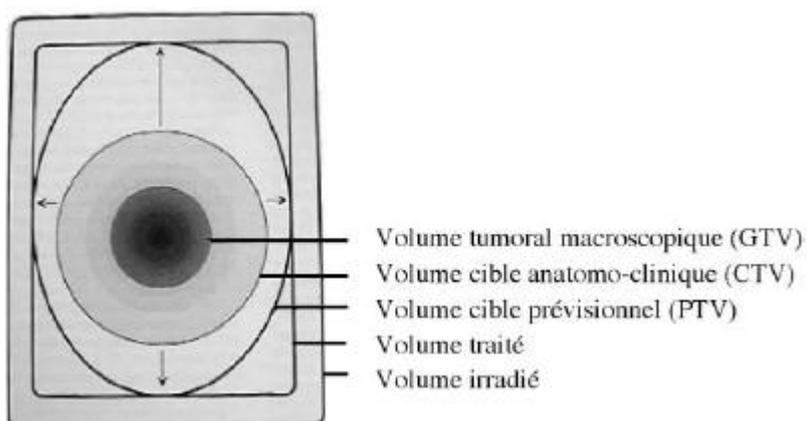
b/ Contourage

Ensuite vient le travail de contourage réalisé par le radiothérapeute qui va délimiter les volumes cibles et OAR qui correspondent à certains organes sains susceptibles de recevoir une dose d'irradiation.

Depuis l'arrivée de la radiothérapie conformationnelle en 3D (RC3D) ont été définis les volumes à prendre en compte dans le champ d'irradiation par les rapports 50 et 62 de l'ICRU (International Commission on Radiation Units) (87) et le cas de la prostate a fait l'objet de recommandations par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (88) :

- ✓ Un GTV (Gross Tumor Volume) ou volume tumoral macroscopique qui correspond à la lésion tumorale visible, palpable ou mesurable. En dehors des fusions d'image avec une IRM, il est quasiment impossible de visualiser une tumeur prostatique sur un scanner.
- ✓ Un CTV (Clinical Target Volume) ou volume cible clinique qui correspond au GTV lorsqu'il existe, additionné à l'extension microscopique de la tumeur, ou des zones à risque de cette extension (comme une aire ganglionnaire par exemple). Le CTV est souvent déterminé en fonction de l'histoire naturelle des tumeurs. Dans le cas des cancers prostatiques, la tumeur étant souvent multifocale et non visualisée, il est admis d'inclure la glande prostatique entièrement dans le CTV.
- ✓ Un PTV (Previsional Target Volume) ou volume cible prévisionnel qui est obtenu à partir du CTV en rajoutant des marges dans les six directions de l'espace (tête-pieds, antéro-postérieure, droite-gauche). Ces marges tiennent compte des erreurs de positionnement, des mouvements du patient, des mouvements internes des organes (degré de remplissage de la vessie et du

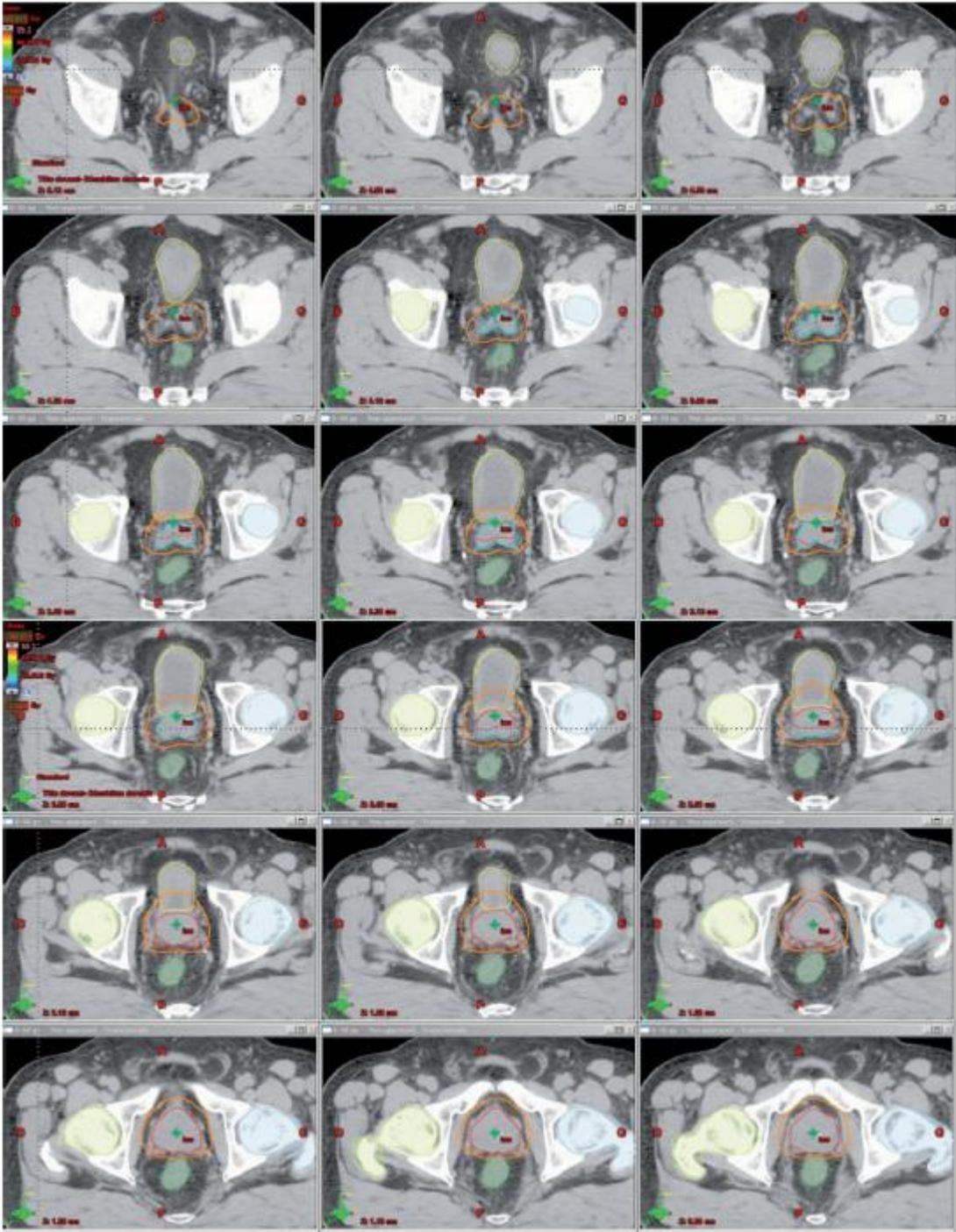
rectum pour l'irradiation prostatique), qu'ils soient inter ou intra-fraction, c'est-à-dire entre chaque traitement ou bien pendant la séance d'irradiation. Ces erreurs et incertitudes sont classées en deux catégories : les erreurs aléatoires ou « incertitudes » (random errors) et systématiques ou erreurs « vraies » (systematic errors). Dans le cas de la prostate, il est admis d'obtenir le PTV en ajoutant un centimètre (cm) de marge à partir du CTV dans toutes les directions sauf en arrière (vers le rectum) où la marge est de 0,5 cm. Cette marge permet en théorie une couverture satisfaisante du CTV (89).

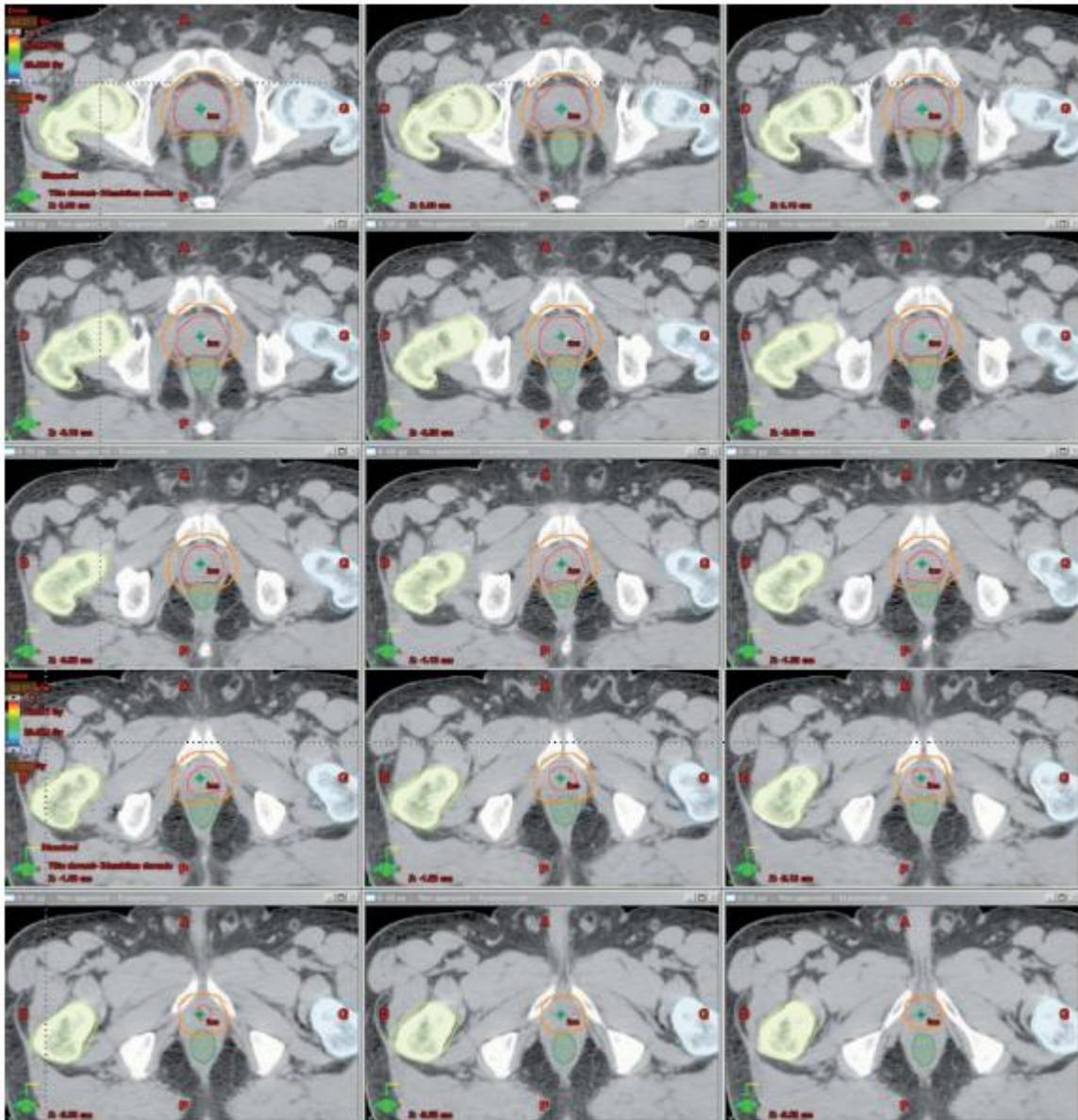


Selon les caractéristiques initiales du cancer et notamment selon le groupe pronostique auquel il appartient, les volumes traités diffèrent. Ainsi pour les risques intermédiaires ou élevés, le CTV contient la prostate avec une marge de 5 mm afin de prendre en compte le risque d'extension extracapsulaire (90). Les vésicules séminales sont également traitées pour ces patients mais à une dose différente ; à noter que l'irradiation des deux premiers centimètres semble suffisante (91).

L'irradiation des aires ganglionnaires ilio-obturatrices n'est pas systématique et actuellement controversée depuis l'actualisation des résultats de l'essai 94-13 du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (92). Elle peut être discutée en cas d'absence de curage ou de prélèvement inférieur à huit ganglions, en fonction d'un taux de risque d'atteinte ganglionnaire de plus de 15 % selon la formule de *Roach* (93) ou des tables de *Partin* (94). Elle est à mettre en balance avec la toxicité digestive. Il n'existe en tout cas aucun argument pour irradier les ganglions pelviens chez un patient atteint de cancer classé pN0.

Les OAR qui sont principalement la vessie, le rectum, les têtes fémorales, le bulbe pénien (le canal anal et intestin grêle pour certains) sont délinés selon le guide des procédures de radiothérapie externe (95). La vessie et le rectum sont des organes dits creux et selon les essais, les volumes considérés sont soit celui de l'organe plein soit celui de la paroi (calculés avec une marge interne de 7 mm pour la vessie et 5 mm pour le rectum).





Il faut souligner que du contourage découlera la région traitée (qui doit s'approcher le plus possible du PTV) et qu'il existe des variations parfois importantes de délimitations des volumes d'intérêt entre les radiothérapeutes (96).

Pour aider au contourage, certaines équipes utilisent l'urétrographie rétrograde lors du centrage, ce qui permet la visualisation sur les coupes TDM de l'urètre qui constitue un repère utilisable pour placer l'apex prostatique à 10-12 mm de l'extrémité de l'opacification (97) (98).

D'autres équipes utilisent l'opacification du rectum par remplissage de baryte permettant une meilleure délimitation du mur antérieur du rectum. Le problème induit par ce remplissage rectal est le déplacement de la prostate en haut et en avant (99), ce qui implique un remplissage avant chaque séance de traitement.

Certaines équipes exploitent l'IRM pour l'aide aux contourages, qui comme nous l'avons vu, permet une meilleure visualisation de la capsule prostatique et donc une meilleure

délimitation de la prostate. Les études comparant les délimitations prostatiques sur images obtenues par tomodensitométrie et par IRM trouvent constamment une surestimation des volumes par la tomodensitométrie avec un facteur de 1,4 (100). L'autre avantage potentiel de l'IRM est la possibilité de visualiser la tumeur (ce qui n'est pas possible avec la TDM) et donc de réaliser un surdosage (ou boost) à ce niveau. *Meerleer et al.* ont montré qu'il était possible de réaliser une escalade de dose dans la prostate en visualisant le GTV en T2 IRM et en réalisant une planification inverse et une RCMI (101). D'autres équipes ont elles aussi validé la technique de fusion d'images avec IRM (102). Toutefois, il existe des erreurs liées à la fusion des images et des distorsions géométriques périphériques sur l'IRM rendant la technique imparfaite. De plus l'accès à l'IRM étant limité, la technique n'est pas encore généralisée.

c/ Balistique et dosimétrie

Aujourd'hui la radiothérapie prostatique doit utiliser une technique conformationnelle tridimensionnelle ou une technique de radiothérapie en modulation d'intensité.

En radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) classique, le dosimétriste (technicien supérieur en radiothérapie) réalise une étude informatisée. D'abord il prépare une combinaison de plusieurs champs dont l'ouverture, la position et la conformation du collimateur multilames sont adaptées à la forme du PTV, tout en protégeant au maximum les OAR.

Plusieurs balistiques sont utilisées selon les centres, la technique la plus classique consiste à délivrer 4 faisceaux en « boîte », c'est-à-dire 2 faisceaux latéraux opposés et 2 faisceaux antérieur et postérieur également opposés. La pondération entre les faisceaux varie et certains centres préfèrent utiliser des faisceaux « obliques ».

Dans tout les cas, le traitement doit être réalisé sur un accélérateur linéaire avec des photons de haute énergie (au moins 6 MV).

Une fois les champs de traitement en place, est réalisée l'étude de la distribution de dose (appelée couramment « dosimétrie ») et une optimisation. L'étude est ensuite vérifiée en premier par le radiophysicien et éventuellement modifiée. Ensuite l'oncologue radiothérapeute vérifie le plan de traitement et notamment la couverture du ou des volume(s) cible(s) ainsi que la dose reçue par les OAR puis effectue ensuite une validation de l'étude.

En RCMI, le radiothérapeute définit préalablement des contraintes de dose qu'il souhaite obtenir sur les OAR et le volume cible. A chaque volume correspond un « poids » qui donne ainsi au système un ordre de priorité quant aux contraintes qu'il doit tenter de réaliser. Un logiciel dit de « planification inverse » essaie ensuite grâce à la multiplication de faisceaux de s'approcher le plus possible de la distribution de dose désirée.

Quelque soit la méthode utilisée l'objectif est de respecter la prescription de dose selon les critères des rapports 50 et 62 de l'ICRU 50 : le volume cible prévisionnel doit recevoir des doses comprises entre 95 % et 107 % (103), tout en considérant les doses reçues par les OAR, ces dernières étant visualisées sur un histogramme dose-volume (représentation graphique globale de la distribution de dose indiquant pour chaque structure d'intérêt la proportion du volume de la structure recevant au moins un niveau de dose fixé ou une dose comprise entre deux valeurs données).

Les doses reçues par les OAR sont soumises au guide de procédure de radiothérapie externe de 2007 (95).

Le rectum donne lieu à plusieurs contraintes de dose, sous forme de $VX < n \%$ (dose de X grays [Gy] qui ne doit pas être délivrée dans plus de n % du volume) : $V74 \leq 5 \%$, $V70 \leq 25 \%$, $V60 \leq 50 \%$. La dose maximale au niveau de la circonférence rectale ne doit pas dépasser 60 Gy.

Pour la vessie, les contraintes de dose sont : $V70 \leq 25 \%$ et $V60 \leq 50 \%$. Les têtes fémorales ne doivent pas recevoir plus de 50 Gy dans 10 % de leur volume ($V50 \leq 10 \%$). La dose reçue par le canal anal doit être documentée.

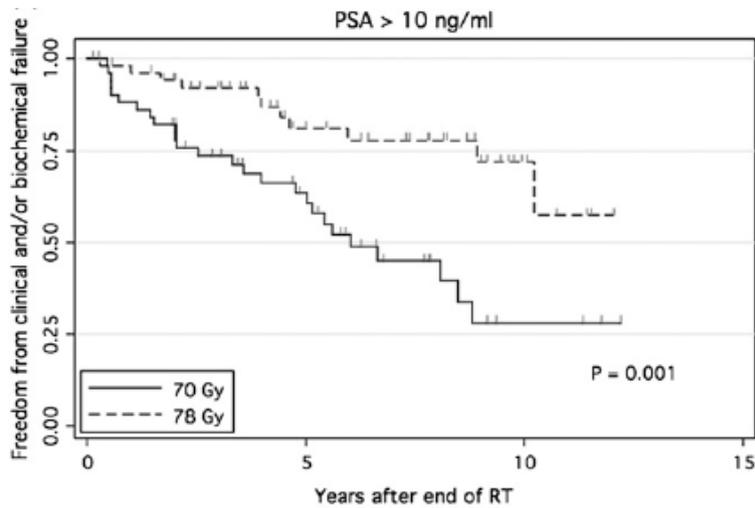
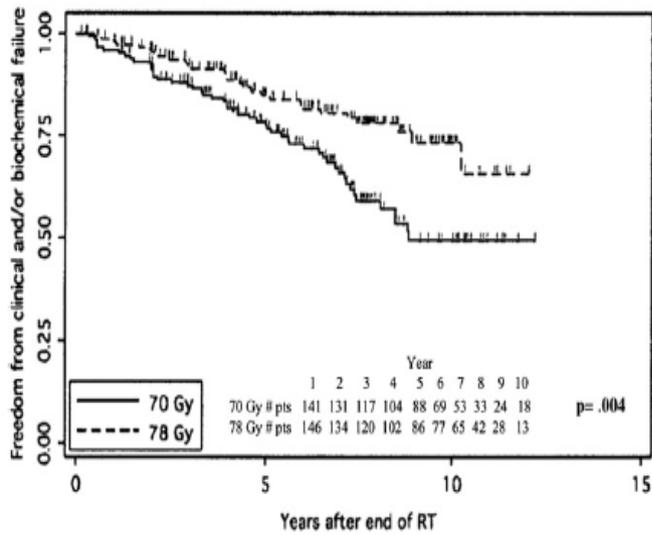
4) Détermination de la dose

Une dose totale de 70 à 80 Gy est recommandée pour une radiothérapie exclusive en fonction de la technique utilisée et selon le contexte clinique (95).

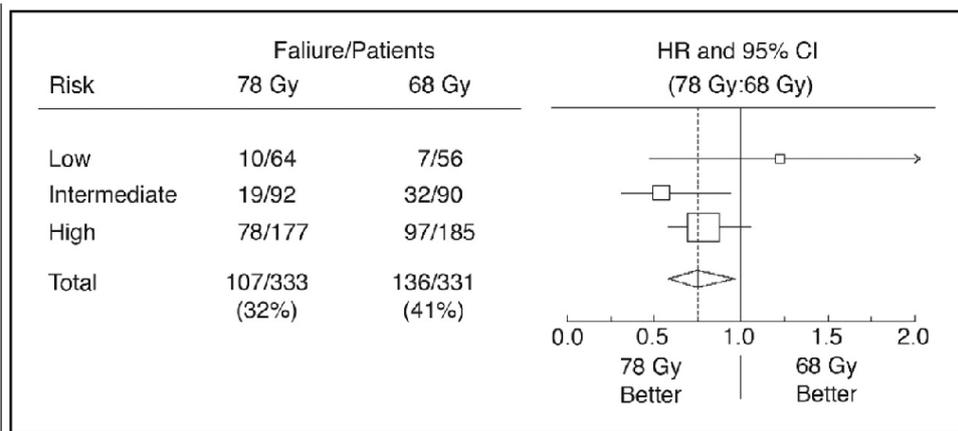
Une dose de 60 à 66 Gy est utilisée pour une radiothérapie postopératoire. Le fractionnement habituel est de 2 Gy par séance avec 5 séances par semaine.

Plusieurs études ont mis en évidence l'intérêt de l'escalade de dose sur la survie sans récurrence biochimique mais n'ont pas démontré d'avantage en termes de survie globale.

L'étude du *MD Anderson* (2) a randomisé 301 patients porteurs d'un stade T1-3 entre 78 Gy et 70 Gy de radiothérapie conventionnelle, avec un suivi médian de 8,7 ans. Elle a montré une augmentation significative de la survie sans événement clinique ou biochimique de 78 % à 59 % respectivement pour les bras 78 Gy et 70 Gy ($p=0.004$) et une différence encore plus significative chez les patients ayant un PSA initial > 10 ng/ml avec 78 % contre 39 % ($p<0.001$). La différence de taux de récurrence clinique était également significative avec 15 % dans le bras 70 Gy contre 7 % dans le bras 78 Gy ($p=0.014$). Il n'y avait pas de différence de survie globale. Le taux de complications gastro-intestinales de grade ≥ 2 était plus élevé dans le bras à 78 Gy (26 % vs 13 % à 70 Gy). Par contre la différence de toxicité génito-urinaire n'était pas significative.



Peeters et al. ont comparé les doses de 68 Gy et 78 Gy pour des cancers de stades T1b-T4, et l'escalade de dose se traduisait par une augmentation du taux de contrôle du PSA chez les patients atteints de cancer de risque intermédiaire et élevé. En analyse de sous groupes, seuls les patients atteints de cancer de risque intermédiaire bénéficiaient de l'escalade de dose (104). Il n'y avait pas de différence significative en termes de toxicité urinaire ou digestive.



Plus récemment, l'essai RT01 du Medical Research Council (105) , qui a inclus 843 patients, a comparé les doses de 64 Gy et 74 Gy, en association à une hormonothérapie courte (de trois à six mois). Un bénéfice de survie sans progression biochimique à 5 ans a été retrouvé avec 71 % dans le bras 74 Gy contre 60 % dans le bras 64Gy ($p=0.0007$), sans modification significative du taux de récurrence local ou métastatique ou encore de la survie globale.

Une technique d'IGRT est conseillée en cas d'augmentation de dose supérieure à 76-78 Gy (106).

5) Déroulement du traitement

a/ Techniques et procédures de vérification du positionnement sur la table de traitement

Une fois la préparation du traitement terminée, le patient est installé sur la table de la machine de traitement, dans la même position que le jour du centrage, avec les mêmes contentions. La table qui est mobilisable avec mesure de la position dans les 3 plans de l'espace, est alors positionnée de façon identique au centrage par les manipulateurs en électroradiologie. Ensuite les systèmes de laser de la salle projettent sur le patient le ou les isocentre(s) des faisceaux de traitement. Les manipulateurs vérifient ensuite la correspondance avec les repères cutanés tatoués (ou parfois seulement marqués à la fuchsine) sur le patient et si besoin, ajustent la position de ce dernier.

Ensuite sont réalisées des imageries de contrôle du positionnement, idéalement par un système d'imagerie embarquée, avec classiquement 2 clichés orthogonaux par radiographie numérisée (une de face = cliché antérieur et une de profil = cliché latéral). C'est là que viennent se positionner les différentes techniques d'IGRT qui sont détaillées dans le chapitre suivant.

Enfin sont effectuées des imageries, réalisées pour vérifier la forme et le positionnement de chaque faisceau, appelées imageries portales. Elles sont donc obtenues à partir des faisceaux de traitement (photons de haute énergie) et d'un détecteur fixé à l'accélérateur à l'aide d'un support rétractable situé à l'opposé du collimateur. Le signal réceptionné est converti en signal numérique par une interface. Sur un écran situé au pupitre de commande de l'accélérateur est visualisée une image numérique.

Les MeR du poste de traitement vérifient l'ensemble des images ainsi acquises et les comparent aux images radiologiques digitales reconstruites ou Digital Reconstructed Radiograph (DRR). Les DRR correspondent à des reconstructions par le système de dosimétrie (le TPS = Treatment Planning System) à partir des imageries scannographiques. Il s'agit donc d'un cliché radiologique virtuel qui servira d'image de référence pour le positionnement du faisceau par rapport au patient.

Après avoir fait cette comparaison, les manipulateurs en électroradiologie effectuent si besoin, et selon les marges d'incertitude tolérées, des modifications de positionnement :

- décalages de la table de traitement dans les 3 plans de l'espace : tête-pieds (longitudinal), droite-gauche (latéral), hauteur de table (vertical)
- rotation du bras de l'accélérateur
- rotation du collimateur

Si des modifications ont été nécessaires, les MeR réalisent de nouvelles imageries de positionnement jusqu'à obtenir une bonne correspondance avec les DRR.

Ces images seront ensuite vérifiées par l'oncologue radiothérapeute puis soit validées, soit rejetées (avec demande de décalage). Dans le dernier cas de figure, les MeR procèdent à une nouvelle série d'imageries de positionnement qui seront à nouveau examinées par le radiothérapeute. Quand les images sont validées, le traitement à proprement parler peut commencer.

b/ IGRT (Image-Guided Radiation Therapy)

Depuis une décennie, les progrès techniques ont conduit à des modalités d'irradiation très conformationnelles, basées en particulier sur la modulation d'intensité de dose permettant une distribution optimale de la dose. De plus, l'imagerie diagnostique ayant également présenté des avancées considérables, il est possible de définir la cible tumorale et les OAR de manière beaucoup plus précise. Cependant la traduction clinique de ces améliorations de la distribution de dose planifiée est plus complexe. En effet, toute la technique d'irradiation est classiquement basée sur une seule scannographie de planification. Des variations anatomiques peuvent néanmoins survenir entre les séances d'irradiation, pendant les cinq à huit semaines de traitement (inter-fraction) ou pendant les quelques minutes de la séance d'irradiation elle-même (intra-fraction). Ces variations peuvent correspondre à des

déplacements, des variations de volume ou de forme des organes. La scannographie de planification peut alors ne plus être représentative de la situation du patient en cours de traitement. Dans une pratique standard de radiothérapie, seule la bonne position du patient (et non de la tumeur) sous l'accélérateur est contrôlée, à partir d'une imagerie portale ne visualisant que les structures osseuses. Cette situation peut très clairement conduire à un sous-dosage du volume cible tumoral se traduisant par une diminution du contrôle local et/ou un surdosage des OAR de toxicité. De nouvelles techniques visant à localiser la cible sous l'accélérateur, avant ou pendant la séance d'irradiation, se sont développées ; il s'agit de la radiothérapie guidée par l'image (Image-Guided Radiation Therapy = IGRT).

L'IGRT est un procédé de réalisation d'imagerie en 2D ou 3D avant ou pendant une séance de traitement de radiothérapie et qui a pour objectif de localiser la cible tumorale, pour s'assurer de sa bonne position sous l'accélérateur linéaire.

De multiples approches techniques d'IGRT ont été développées ou sont en cours de développement, basées sur une imagerie planaire ou volumétrique, irradiante ou non-irradiante. Elles sont de complexité variable et nécessitent la présence d'un réseau informatique de façon à faire communiquer et comparer les données de la planification avec celles du système d'imagerie associé à l'accélérateur pour permettre un déplacement de la table de l'accélérateur ou du collimateur.

Le principe général de l'IGRT est de déterminer la localisation de la cible tumorale sous l'accélérateur par visualisation directe (des tissus mous) ou indirecte à l'aide de marqueurs intra-tumoraux. La position de cette cible est ensuite comparée à sa position théorique définie sur la scannographie de planification. Si besoin, le patient est ensuite déplacé pour que les positions correspondent. Dans certains systèmes, le collimateur multilames se modifie pour correspondre à la cible.

Dans le cas de la prostate, nous avons vu que l'escalade de dose a montré un bénéfice sur la survie sans récurrence biochimique (2). Ceci a été rendu possible par les techniques modernes d'irradiation conformationnelle, intégrant ou non la modulation d'intensité ou les protons. Or comme nous l'avons vu, une des limites à l'efficacité de la radiothérapie externe tient aux variations de position, de volume ou de forme des volumes cibles (prostate et vésicules séminales), que ce soit entre ou pendant les séances d'irradiation en sachant que la prostate n'est pas visualisée par une imagerie portale bidimensionnelle standard sous l'appareil de traitement.

Les variations anatomiques et notamment les déplacements prostatiques en cours de traitement ont été quantifiées en effectuant différentes scannographies et en comparant les structures anatomiques pelviennes visualisées sur ces scanners avec celles visualisées sur la scannographie initiale de planification. Il apparaît ainsi que la prostate se déplace de façon considérable et ceci malgré les recommandations données au patient pour maintenir un volume vésical et rectal constant durant toute l'irradiation qui semblent inefficaces (107). La

prostate se déplace principalement dans l'axe antéro-postérieur, jusqu'à 2 cm et l'axe supéro-inférieur (cranio-caudal) (108).

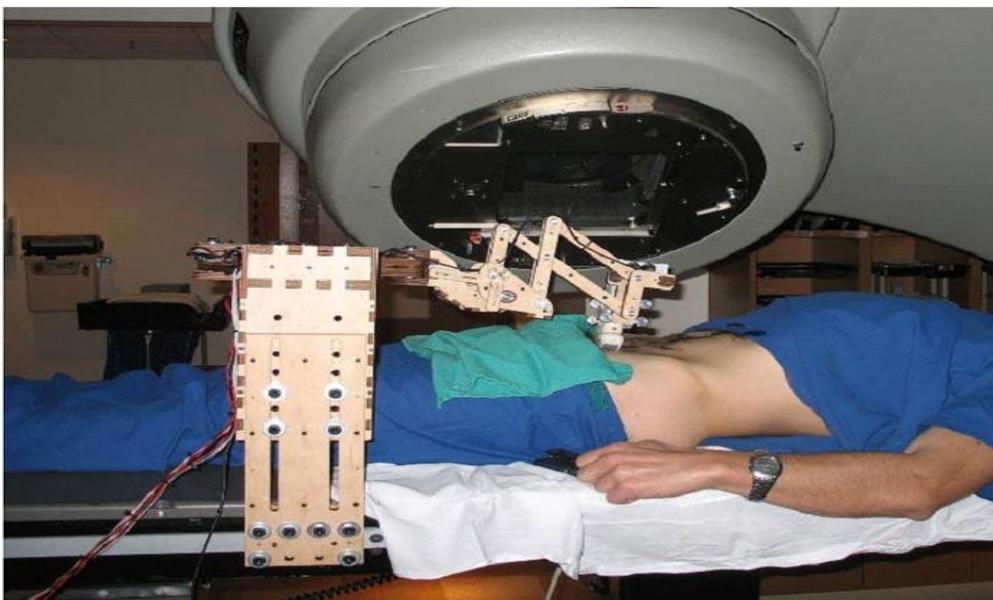
Dans ces conditions, la distribution de la dose effectivement délivrée dans les différents organes ne correspond alors plus à la distribution théorique définie lors de la planification et ceci peut aboutir à des sous-dosages dans les volumes cibles tumoraux et/ou un surdosage dans les OAR (vessie et rectum), avec un impact très probable sur le contrôle local et sur la toxicité (109) (110).

Tout ceci implique de prendre une marge suffisante autour des volumes cibles de façon à assurer une bonne couverture de ces derniers mais également d'utiliser des techniques visant à améliorer le ciblage tumorale pendant le traitement.

1/ Le ballonnet intra rectal

Cette technique consiste à gonfler un ballonnet avec de l'eau ou de l'air dans le rectum, permettant théoriquement d'immobiliser la prostate contre la symphyse pubienne. Les études donnent des résultats contradictoires mais il semblerait que le ballonnet diminue la dose rectale mais uniquement en cas d'irradiation d'un volume cible prostatique exclusif (111). En effet, si les vésicules séminales sont aussi irradiées, le ballonnet augmente le volume rectal recevant plus de 90 % de la dose prescrite. Le gain exprimé en diminution de dose dans la paroi rectale apparaît également plus important en cas d'irradiation conformationnelle standard, qu'en cas d'irradiation par modulation d'intensité (112). Du point de vue clinique, une diminution de la toxicité rectale par l'utilisation du ballonnet est suggérée dans certaines études (113) (114) mais non retrouvée dans d'autres (115), et la question de la tolérance du dispositif se pose également.

2/ Systèmes échographiques



Le « B-mode Acquisition and Targeting Transabdominal System (BAT) » permet de localiser la prostate par rapport à l'isocentre de l'appareil de traitement à partir de deux images échographiques : l'une dans un plan sagittal et l'autre dans un plan transverse. Les contours des différents organes provenant de la scannographie de planification dans les deux plans d'intérêt sont ensuite visualisés sur l'image échographique stéréotaxique. Ces contours peuvent être ensuite déplacés manuellement pour obtenir une correspondance (ou superposition) anatomique des organes selon les deux modalités d'imagerie. La précision de ce système échographique a pu être évaluée en comparant le recalage échographique prostatique avec un recalage à partir de marqueurs intraprostatiques radio-opaques ou par scannographe sur rails. Les différences d'alignement n'étaient pas négligeables puisqu'elles étaient en moyenne (déviations standard) de 3 à 6 mm (avec une différence de localisation pouvant atteindre même 13 mm). Cette imprécision inhérente à cette technique de localisation échographique doit être prise en compte dans le choix des marges (volume cible prévisionnel). Elle peut s'expliquer par différents facteurs :

- qualité de l'image échographique (obésité, projection de la prostate derrière la symphyse pubienne, difficulté à maintenir une vessie pleine...)
- déplacement de la prostate par pression pelvienne de la sonde échographique
- reconnaissance et superposition des structures anatomiques à partir de deux modalités d'imagerie différentes (échographique et tomodynamométrique)
- variabilité intra et inter-opérateurs
- erreur de calibration initiale de la sonde (par rapport à l'isocentre) exposant à une erreur systématique.

Au total, le système de repositionnement prostatique échographique est non invasif, rapide et simple d'utilisation. Il est particulièrement intéressant pour corriger les déplacements prostatiques importants mais conserve une imprécision de quelques millimètres dans cette localisation.

3/ Scannographe sur rails combiné à l'accélérateur



L'appareil de traitement associe un accélérateur linéaire et un scannographe mobile sur deux rails. La table sur laquelle est immobilisé le patient est commune au scanner et à l'accélérateur.

Les avantages théoriques de ce système combiné par rapport aux autres techniques de localisation sont multiples :

- une modalité identique d'imagerie avec la planification
- une visualisation de la totalité des organes pelviens avec une qualité d'image élevée
- un calcul de distribution de dose possible lors de la séance d'irradiation
- une possibilité de nouvelle planification en cas de variation anatomique majeure.

Les inconvénients majeurs sont le coût élevé du matériel et le volume important du bunker (salle de traitement).

Ce système est à l'heure actuelle peu utilisé en pratique courante.

Cette technique a par contre permis de quantifier les variations anatomiques pelviennes (position, volume et forme) survenant entre les séances d'irradiation ce qui a permis de déterminer le choix d'une marge pertinente autour du volume cible et de mieux comprendre rétrospectivement les échecs thérapeutiques.

Une étude ayant porté sur 15 patients ayant eu 369 tomodensitométries a ainsi montré qu'une marge de 5 mm autour de la prostate incluait le mouvement prostatique intra-pelvien : 78, 88 et 99 % du temps, dans les axes antéro-postérieur, supéro-inférieur et droite-gauche, respectivement (116). Cette étude, en objectivant un mouvement systématique postérieur de prostate relativement important chez certains patients (> 5 mm), suggérait un risque de récurrence locale par sous-dosage prostatique postérieur, en cas de marge postérieure insuffisante et en l'absence d'imagerie de contrôle de la position de la prostate.

Une autre étude multicentrique, qui a porté sur 108 patients, a retrouvé des variations anatomiques sur 540 tomodensitométries et a montré qu'un déplacement correctif du patient supérieur à 5 mm était nécessaire pour 44, 25 et 24 % des scannographies dans l'axe antéro-postérieur, supéro-inférieur et droite-gauche respectivement. Les patients étaient traités après repositionnement.

Au total, le bénéfice clinique de l'utilisation du scannographe sur rails, en cas d'irradiation prostatique, n'est pas encore démontré du fait du peu de patients traités et du peu de recul.

4/ Tomographie à faisceau conique avec des rayons X (RX) de haute énergie (en mégavolt = MV) ou basse énergie (kilovolt = kV), appelée Cone Beam Computed Tomography (CBCT)

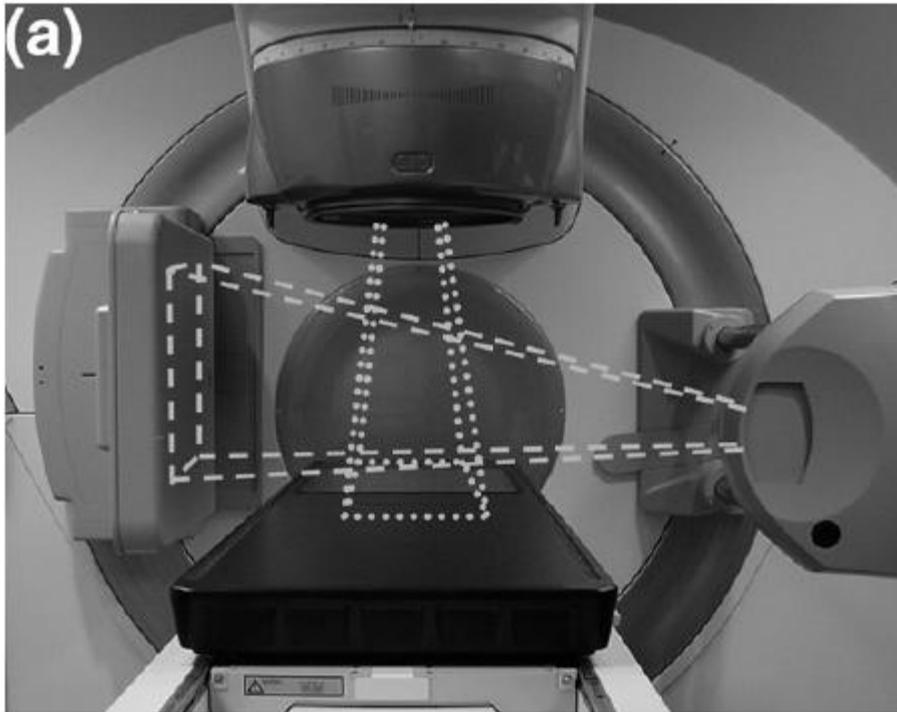
Le principe est de réaliser des tomographies guidant le repositionnement sur la table de traitement de radiothérapie. Les images tomographiques obtenues peuvent ensuite être superposées avec celles du TDM de planification et ainsi permettre un recalage ciblé sur la

prostate avant chaque séance de radiothérapie. Des méthodes de reconnaissance automatique de la prostate, pour un recalage rapide du patient avant sa séance d'irradiation, sont en cours de développement (117).

La tomographie à faisceau conique en MV (MV-CBCT) utilise le faisceau de traitement. De très faibles doses d'irradiation (quelques centigrays = cGy), délivrées par le faisceau de traitement en rotation autour du patient et captées par des détecteurs très sensibles, permettent la production d'images tomодensitométriques visualisant les structures osseuses et/ou les tissus mous. Ces images sont néanmoins de qualité inférieure à celle d'images d'un scannographe classique, c'est-à-dire de basse énergie (en kV) qui ont un faible signal du bruit et un meilleur contraste des tissus mous. Il a ainsi été montré une plus grande variabilité des contours prostatiques, entre différents opérateurs et pour un même opérateur, sur des images de haute énergie (MV) par rapport à des images de basse énergie (kV) (118). De plus le MV-CBCT délivre une dose d'irradiation non négligeable. Par contre, il peut aussi être utilisé avantageusement en cas d'irradiation prostatique avec prothèse de hanche qui génère des artefacts sur les images scannographiques de basse énergie (kV), rendant difficile la visualisation précise des organes pelviens. En plus du contrôle du positionnement prostatique lors des séances d'irradiation, le MV-CBCT permet également une mesure de la dose et donc une reconstruction in situ en trois dimensions de la dose effectivement délivrée. *Pouliot J.* a ainsi introduit le nouveau concept de DGRT (Dose Guided Radiation Therapy), correspondant à l'ajustement du traitement fondé sur la dose déjà reçue par le patient (119).

La tomographie à faisceau conique en kV (kV-CBCT) nécessite une imagerie embarquée (système intégré à l'accélérateur) avec une source de rayons X en kV et un détecteur à large panneau plat monté directement sur l'accélérateur. Ce système permet alors la réalisation de radiographies, fluoroscopies (images en 2D) ou d'images tomодensitométriques (en 3D). Ces dernières sont obtenues par rotation du tube à RX et par une reconstruction faite par le logiciel (120) (121) (122). Ce système a l'avantage de fournir une imagerie de meilleure qualité qu'un MV-CBCT tout en délivrant une dose 3 à 4 fois moins importante au patient (123).

Comparativement au scanner sur rail, la qualité d'image est inférieure mais le matériel est beaucoup moins onéreux et nécessite pas un bunker de grande taille (124) .



Au total le kV-CBCT est en plein essor du fait de l'intégration facile et systématique d'une imagerie embarquée à RX dans les nouveaux accélérateurs mis sur le marché. La qualité de l'image de haute énergie du MV-CBCT devrait être encore améliorée avec un temps d'acquisition diminué, et une utilisation possible dans un double objectif de localisation prostatique et de DGRT.

5/ Marqueurs radio-opaques intraprostatiques

L'image portale permet de contrôler la bonne position du champ d'irradiation par rapport à l'os pelvien mais ne visualise pas la prostate. Des marqueurs radio-opaques intraprostatiques sont utilisés par certaines équipes pour vérifier la bonne position de la prostate par rapport aux limites du champ d'irradiation. Trois à cinq grains d'or sont ainsi placés dans chacune des bases et l'apex prostatique par guidage échographique ou par IRM (même préparation que pour une biopsie prostatique). La position des grains sur l'image portale et/ou l'imagerie de positionnement est ensuite comparée à la position théorique de ces mêmes grains, définie sur l'imagerie de planification. Un contrôle journalier avant chaque séance d'irradiation est effectué par certaines équipes (125) (126) (127).

Le plus souvent les grains intra-prostatiques sont visualisés sur deux images radiographiques orthogonales (antéro-postérieure et latérale) réalisées par une imagerie embarquée. Ces clichés sont superposés avec ceux de la position de référence définie initialement sur une DRR provenant de la scannographie de planification. Après un recalage automatique sur l'os pelvien, les grains sont alignés manuellement par le MeR. Un déplacement de table est alors automatiquement proposé et effectué correspondant à ce recalage, pour obtenir un bon positionnement de la prostate sous l'accélérateur. Il est également possible de coupler cette

technique avec un CBCT et d'effectuer le recalage des grains en superposant directement CBCT et TDM de planification.

Cette technique de repérage a l'avantage de pouvoir localiser la prostate en temps réel (déplacement inter et intra-fraction). Elle a l'inconvénient d'être invasive (sans complication majeure rapportée) et de ne visualiser que la prostate et non la totalité des parties molles pelviennes (donc recalage non utilisable lors du traitement des aires ganglionnaires pelviennes notamment).

Les études fondées sur l'utilisation des marqueurs intra-prostatiques ont permis de répondre à deux questions majeures :

- Quantifier le mouvement prostatique en cours d'irradiation et donc de guider au choix de marges à prendre autour du CTV dans le cadre d'un traitement sans technique d'IGRT (donc en l'absence de marqueurs ou de recalage par CBCT ou BAT).

Des études ont quantifié le déplacement prostatique par rapport à l'os pelvien, et celui-ci atteignait des valeurs maximales de 17,5 mm dans un axe antéro-postérieur et 11 mm dans un axe supéro-inférieur dans un essai (128). Ainsi, avec des marges de PTV de 10 mm dans le sens antéro-postérieur et de 6 mm dans le sens supéro-inférieur, on obtenait une probabilité de 95 % de couverture du volume prostatique. Une autre étude montrait que 95 % des déplacements étaient inclus dans une marge de 5,2 mm latéralement, 8,7 mm dans un axe antéro-postérieur et 6,3 mm dans un axe supéro-inférieur (127). Une série ayant porté sur 13 patients, proposait les marges de PTV suivantes pour que la prostate ait une probabilité de 99 % d'être incluse dans l'isodose 95 % : 6 mm dans le sens supéro-inférieur et 7,5 mm dans le sens antéro-postérieur (129). Dans une autre étude, ces marges variaient de 10 à 16 mm, avec une probabilité de 99 % pour que la prostate soit située dans le volume cible prévisionnel durant le traitement, et de 7 à 11 mm avec une probabilité de 95 % (130).

- Permettre de réduire ces marges en cas d'utilisation de ces marqueurs et donc d'attendre une diminution de la toxicité ou une amélioration du taux de contrôle local par augmentation de la dose dans un volume cible diminué.

Ainsi, *Schallenkamp et al.* ont ainsi suggéré de diminuer les marges autour du CTV à moins de 3 mm lors de l'utilisation de marqueurs (127). Même si elles peuvent être réduites en localisant précisément la prostate, les marges ne peuvent cependant être réduites à zéro du fait de l'incertitude dans le contour de la prostate sur la scannographie de planification et du fait du mouvement prostatique durant la séance d'irradiation elle-même (mouvement intrafraction). A noter que l'utilisation des marqueurs semble particulièrement intéressante pour les patients obèses, dont le positionnement sous machine est difficile (mouvement de bascule) ainsi que l'utilisation des systèmes échographiques de repositionnement (131).

Une des questions importantes concerne l'évaluation de la migration intraprostatique des grains. En fait celle-ci est faible car dans la plupart des essais, elle est estimée à 1 mm en moyenne (132) (133) (125).

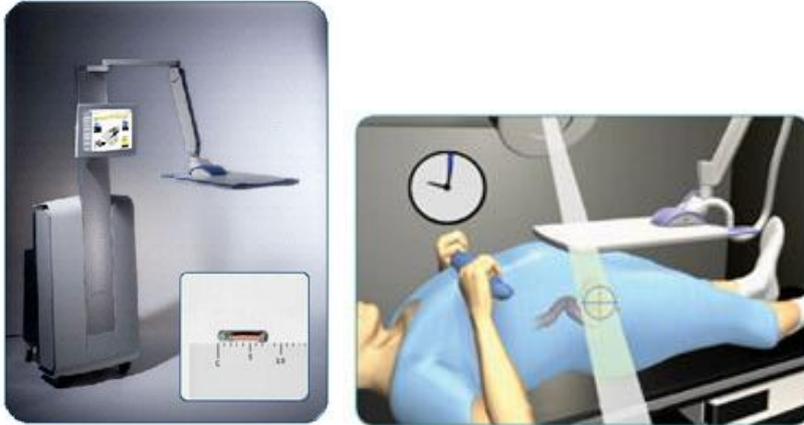
La question de la précision du recalage prostatique a également été posée. La reproductibilité du repositionnement « manuel 2D » a ainsi été testée à deux reprises par quatre opérateurs analysant 20 images portales (134). Les variabilités intra et inter-observateurs étaient inférieures à 0,7 mm en valeur médiane avec une déviation standard de moins de 1 mm.

Les grains intra-prostatiques sont également utilisés dans des voies plus expérimentales comme l'irradiation prostatique hypofractionnée (5 à 10 Gy) avec un CyberKnife™(135). Ce dernier est un système de radiochirurgie sans cadre stéréotaxique composé d'un accélérateur linéaire délivrant un faisceau de photons de 6 MV, monté sur un bras mobile robotisé à six degrés de liberté permettant ainsi une très grande flexibilité pour les orientations des faisceaux (possibilité de faisceaux non coplanaires) et d'un ensemble d'imagerie en temps réel connecté sur une console de fusion d'images. Un système d'imagerie de rayons X (kV) acquiert des images digitales de haute résolution à l'aide de deux détecteurs plats de silicium amorphe orthogonaux entre eux.

Enfin, les grains intra-prostatiques, outre leur intérêt dans la localisation prostatique sous l'appareil de traitement, peuvent être également utilisés pour servir de points de référence dans un processus de fusion d'images entre scannographie, IRM spectroscopique dans le but de délimiter en 3D un volume cible tumoral intraprostatique biologiquement actif, candidat à un complément d'induction avec modulation d'intensité jusqu'à une dose totale de 90 Gy. La faisabilité de l'approche a ainsi été décrite pour cinq patients en utilisant de plus un ballonnet intra-rectal (136).

6/ Autres systèmes

6a) Système de détection électromagnétique



Le « Calypso 4D Localization System » est un système de localisation prostatique de haute précision, objectif (pas d'analyse d'images par le MeR), en temps réel et non irradiant. Il est fondé sur la détection électromagnétique de trois grains intraprostatiques radio-émetteurs de 8 mm de long. La position réelle de chaque grain, alors que le patient est en position de traitement sous l'accélérateur, est référencée par rapport à l'isocentre de l'accélérateur. Cette position est comparée à la position théorique définie sur la scannographie de planification et un déplacement de table est automatiquement proposé. La faisabilité clinique de cette approche a été publiée (137).

6b) Tomothérapie



Le système comprend un accélérateur linéaire monté sur un anneau de scannographe. Pendant le traitement, la table avance le patient à travers le tunnel du scanneur de telle façon que l'irradiation (en IMRT) soit délivrée selon une géométrie hélicoïdale autour du volume cible. Le système permet une scannerisation de haute énergie (MV) de l'anatomie du

patient à n'importe quel moment, avant, pendant et après le traitement et les images peuvent être ensuite superposées avec celles de la scannographie de planification.

6c) Système de suivi infrarouge en temps réel



Le système ExacTrac® (BrainLAB) est composé d'une imagerie planaire de basse énergie (kV) stéréoscopique et d'un appareil de tracking infrarouge relié à une table robotisée à six degrés de liberté. Le système d'imagerie kV permet la localisation de la cible à condition qu'elle soit implantée par des marqueurs radio-opaques. En cas de cible thoracique, l'ensemble est combiné avec une irradiation en synchronisation respiratoire, ce qui permet de réduire les incertitudes inter et intra-fractions. Les mouvements du patient et de la table de traitement sont contrôlés à l'aide du système de tracking infrarouge par détection de marqueurs réfléchissants placés sur la peau du patient. Un tel système a été utilisé pour localiser la prostate avec une expérience très limitée (138).

c/ Les séances d'irradiation

Après la phase de vérification du positionnement sur la table viennent les séances traitement. Une dosimétrie in vivo est réalisée (par un capteur positionné dans le champ) lors de la première séance de traitement, pour chaque faisceau techniquement mesurable, puis à toute modification de faisceau (95).

Les séances durent habituellement quelques minutes et ne donnent lieu généralement à aucun symptôme ou ressenti particulier par le patient.

Sur la plupart des appareils, les paramètres de traitement sont transmis par l'ordinateur qui vérifie en temps réel leur validité (Système de contrôle et d'enregistrement «Record and Verify»). Les MeR vérifient quotidiennement tous ces paramètres.

Les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, de façon hebdomadaire par la suite, et à chaque modification du traitement (95). Selon les centres de radiothérapie et leurs procédures, sont réalisées des imageries de positionnement quotidiennes et certaines techniques d'IGRT. Il est important dans ce cas de déterminer la dose résultante de ces imageries et d'en tenir compte dans la prescription et le compte rendu de fin d'irradiation.

6) Toxicités aiguës et tardives

Tout au long de l'irradiation, l'oncologue radiothérapeute et les manipulateurs s'assurent de la bonne tolérance du traitement. Des soins adaptés au cours de consultations régulières permettent de prévenir ou de soulager les effets secondaires précoces de la radiothérapie. Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin. En plus des soins, ce dernier procède à l'enregistrement des toxicités aiguës (selon une échelle internationale validée et datée) et si besoin modifie la dose totale et l'étalement.

Dans le cadre de l'irradiation prostatique, les patients doivent être informés des éventuels effets secondaires urinaires et intestinaux aigus et tardifs ainsi que de l'impact des traitements sur la fonction érectile.

La toxicité aiguë urinaire, représentée essentiellement par une dysurie, une pollakiurie et des brûlures urinaires est fréquente, et nécessite parfois un traitement symptomatique. La toxicité digestive est également fréquente, à type de diarrhées, ténesmes et faux besoins.

La toxicité à long terme a été évaluée dans de nombreuses études et son incidence varie selon l'échelle d'évaluation utilisée, la dose et la technique d'irradiation. Les complications urinaires grade 3 sont retrouvées dans 1 à 4 % des cas et les complications recto-intestinales observées dans 3 à 8 % des cas. Des contrôles de qualité de traitement et une technique d'irradiation en RCMI réduisent la fréquence des complications tardives notamment digestives.

La dysfonction érectile survient moins fréquemment et plus tardivement après radiothérapie qu'après chirurgie et est accessible à des traitements médicaux.

Un suivi annuel pendant 5 ans minimum par un radiothérapeute est recommandé.

Toxicité	Grade 2 No. (%)	Grade 3 No. (%)	Grade 4 No. (%)	Toxicité significative (> grade 2) No. (%)
Cystite	18 (4.8)	2 (0.5)	0 (0)	20 (5.3)
Hématurie	18 (4.8)	0 (0)	0 (0)	18 (4.8)
Sténose urinaire	18 (4.8)	5 (1.3)	4 (1.1)	27 (7.2)
Incontinence urinaire	18 (4.8)	2 (0.5)	0 (0)	20 (5.3)
Total des toxicités Urinaires	47 (12.5)	9 (2.4)	4 (1.1)	60 (15.9)
Rectite	31 (8.2)	0 (0)	0 (0)	31 (8.2)
Diarrhées chroniques	14 (3.7)	0 (0)	0 (0)	14 (3.7)
Occlusion intestinale	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0)	2 (0.5)
Total des toxicités digestives	36 (9.5)	1 (0.3)	0 (0)	37 (9.8)
OEdème jambe	6 (1.6)	0 (0)	0 (0)	6 (1.6)
toxicité globale	72 (19.1)	10 (2.7)	4 (1.1)	86 (22.8)

**Incidence de la toxicité tardive après une radiothérapie conformationnelle classique.
Résultats de l'essai EORTC 22863 (139).**

Zeleftsky et al. ont rapporté dans une série de 1571 patients la toxicité tardive de la radiothérapie externe conformationnelle tridimensionnelle avec modulation d'intensité de plus de 70 Gy (140). À dix ans, les taux de risque de toxicité \geq grade 2 digestive et urinaire étaient respectivement de 9 et 15 % et pour les grades 3 de 1% et 3 % respectivement, la toxicité de grade 4 étant exceptionnelle. Le risque de survenue d'une toxicité tardive, notamment digestive, était corrélé avec l'existence d'une toxicité aiguë (42 contre 9 %, $p < 0.0001$).

La RCMI était associée à une réduction de la toxicité tardive rectale de grade \geq 2 (13% en RC3D à 5% en IMRT $p < 0.001$) en dépit de la délivrance de plus fortes doses (81 Gy dans cette étude).

Une analyse récente du registre SEER retrouve une incidence très faible (0,16 %) de tumeurs radio-induites avec un risque relatif de cancers du rectum et de la vessie qui est augmenté ($\times 1,5$) après radiothérapie (141).

D. Curiethérapie

La curiethérapie interstitielle de prostate consiste en la mise en place d'un radio-élément par voie transpérinéale sous contrôle échographique endo-rectal, sous anesthésie générale préférentiellement. Il s'agit le plus souvent de l'implantation permanente de grains d'Iode 125 et plus rarement d'une curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par Iridium 192.

Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque d'Amico :

- Stade T1c-T2a
- Score de Gleason < 7
- PSA < 10 ng/ml.

La curiethérapie peut cependant être proposée si un seul facteur divergeant existe (soit un $10 < \text{PSA} < 15$ ng/ml, soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage) et sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extra-prostatique. Afin de mieux sélectionner les indications, il convient également de tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (< 50 % et pour certains < 33 %) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique) (142) (143). Il n'y a pas de recommandation en fonction de l'âge, mais une espérance de vie de 10 ans est pertinente.

Certains critères peuvent constituer des contre-indications à la technique :

- un volume prostatique > 50 cm³
- l'existence d'un lobe médian
- un antécédent de résection endoscopique de prostate
- des troubles mictionnels préexistants

Pour le groupe de patients de risque faible, la survie sans rechute biologique à 10 ans varie entre 85 et 95 % (144) (145).

Pour les patients de risque intermédiaire (Gleason à 7 ou PSA > 10-15 ou T2b-T2c), en association avec une radiothérapie externe, l'augmentation de dose peut être réalisée soit par implants permanents d'Iode 125 soit par curiethérapie à haut débit de dose (Iridium 192) (146). Ces associations vont faire l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un essai GETUG-AFU.

L'hormonothérapie néo-adjuvante n'est pas recommandée sauf, cas particulier, pour diminuer le volume prostatique. Les effets secondaires délétères du traitement hormonal et le possible impact sur la mortalité font que son recours doit rester exceptionnel (147).

E. HIFU et cryothérapie

1) HIFU (High Intensity Focused Ultrasound ou Ultra-sons Focalisés à Haute Intensité en français, Ablatherm®)

Comme son nom l'indique, il s'agit d'un traitement qui traite le cancer de la prostate en concentrant des ultrasons focalisés de haute intensité qui vont détruire les cellules de la glande par la chaleur sans endommager les tissus environnants. Il est appliqué par voie transrectale sous contrôle échographique, sous anesthésie générale ou rachianesthésie après la réalisation d'une RTUP_(synchrone ou préalable) pour diminuer le risque de rétention urinaire postopératoire (148).

L'HIFU peut être proposé en traitement curatif mais avec certaines conditions :

- patients âgés préférentiellement de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est d'au moins 7 ans
- tumeur T1-T2 N0 M0
- score de Gleason 7(3+4)
- PSA < 15 ng/ml ;
- volume prostatique < 50 cm³
- volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6)

La survie sans récurrence biologique est estimée entre 60 à 70 % à 5 ans, le pourcentage de biopsies négatives après traitement varie de 80 à 90 % (148) (149).

En cas de tumeur de risque faible, intermédiaire et élevé, la survie sans autre traitement à 5 ans est respectivement de 84 %, 68 % et 61 %.

Les résultats fonctionnels montrent 94,3 % de continence mais 13,6 % des patients présentent une obstruction urétrale (150).

Une série d'HIFU de rattrapage après radiothérapie rapporte, avec un recul de 18 mois un pourcentage de biopsies négatives de 73 % (151). La survie sans récurrence à 3 ans est estimée à 53 %, 42 % et 25 % respectivement pour les groupes de risque faible, intermédiaire et élevé.

Les résultats fonctionnels montrent un taux d'incontinence de grade variable de 49,5 % et un risque de fistule recto-urétrale de 3 % (151). Cette technique est toujours en cours d'évaluation.

2) Cryothérapie

La cryothérapie ou cryochirurgie est une technique de congélation induisant la mort cellulaire. La congélation de la prostate est assurée par le placement de 12 à 15 cryo-aiguilles sous échographie transrectale. Deux cycles de congélation-décongélation sont utilisés, à une température de -40°C.

C'est un traitement curatif, alternatif aux traitements de référence du cancer localisé de la prostate. Mais le recul est actuellement insuffisant pour juger du bénéfice de la technique à long terme.

La cryothérapie s'applique en premier lieu aux tumeurs à risque faible voire de risque intermédiaire pour une glande de moins de 40 cm³. La survie sans récurrence biologique varie entre 36 et 92 %.

La cryothérapie peut être utilisée comme traitement de rattrapage après radiothérapie externe. La survie sans récurrence biologique varie entre 14 et 92 % avec des durées de suivi variable selon les essais (12 mois à 5 ans) et des critères de récurrence variable (taux de PSA ou biopsies de prostate) (152) (153).

Les complications de la cryothérapie sont avant tout la dysfonction érectile (80 %), l'incontinence (5 %), les sténoses du col vésical, les fistules recto-urétrales (0,2 %) et les douleurs périnéales (3 %) (154) (155).

F. Hormonothérapie

L'hormonothérapie en monothérapie est une option chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé à haut risque évolutif qui ne sont pas éligibles à un traitement local.

L'instauration d'une hormonothérapie immédiate versus différée apporte une amélioration modérée de la survie globale. Il n'y a pas d'amélioration démontrée de la survie spécifique (156).

**TECHNIQUE DES GRAINS D'OR INTRA
PROSTATIQUES DANS LE CANCER DE LA
PROSTATE LOCALISE
SERIE DU CHU DE LIMOGES**

I. INTRODUCTION

Pour diminuer les erreurs de positionnement pendant les séances de radiothérapie, de multiples techniques sont utilisées à travers le monde. La technique standard consiste tout d'abord à repositionner le patient avec un système de coordination laser se projetant sur des marquages cutanés tatoués. Comme le contour externe du patient représente mal la situation anatomique de ses organes internes, il est classiquement effectué une imagerie de contrôle du positionnement basée sur le recalage des structures osseuses du bassin (157). Ce contrôle radiographique a permis de diminuer de façon importante les incertitudes de positionnement et a permis une réduction des marges prises autour du volume à traiter (158). Cette technique de contrôle est actuellement considérée comme un standard et utilisée dans de nombreux centres en France et notamment au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges. Toutefois, comme nous l'avons vu dans la première partie, la glande prostatique est mobile par rapport aux structures osseuses du bassin (105-106-107-108) et cela implique de possibles erreurs de distribution de la dose donc un risque de sous-dosage dans les volumes cibles tumoraux et/ou un surdosage dans les OAR (vessie et rectum), avec un impact très probable sur le contrôle local et sur la toxicité (107)(108). Il nous est apparu important d'utiliser une technique permettant de diminuer la marge d'erreur liée au repositionnement, parmi celles disponibles (159). L'utilisation d'une imagerie portale 2D avec grains d'or intraprostatiques est une technique qui a déjà montré qu'elle réduisait les erreurs aléatoires et systématiques lors du positionnement pendant la radiothérapie prostatique (160, 161). Cette approche nous a paru intéressante car c'est une technique à la fois accessible (comparativement à la mise en place d'un scanner sur rail ou d'un système de contrôle échographique BAT) et précise quant à la localisation prostatique. Dans cette étude, nous avons d'abord quantifié l'erreur de positionnement de la table de traitement (donc du patient) restant après la procédure actuelle de vérification. Pour cela nous avons calculé les décalages entre le recalage osseux (procédure classique) et le recalage sur 3 grains d'or intraprostatiques. Ceci revient en fait à évaluer la mobilité prostatique car comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la localisation des grains d'or représente avec fidélité la localisation interne de la prostate (123) (125) (126). Si nous devions retrouver un écart important entre les 2 mesures, cela signifierait que la marge d'erreur de repositionnement actuelle est importante et cela pourrait nous amener à utiliser une technique de repositionnement sur grains d'or en routine afin de réduire cette marge d'erreur. Dans un second temps seulement, nous pourrions envisager de diminuer nos marges de PTV, cela dans l'optique d'ouvrir la voie à une escalade de dose en IMRT. Nous avons également évalué l'intérêt de réaliser un CBCT (technique d'imagerie tridimensionnelle, plus irradiante et plus chronophage), en condition de grains d'or intraprostatiques implantés. Pour cela nous avons réalisé un CBCT hebdomadaire et avons calculé la différence de décalages de table obtenus entre le recalage sur CBCT et celui sur images 2D orthogonales.

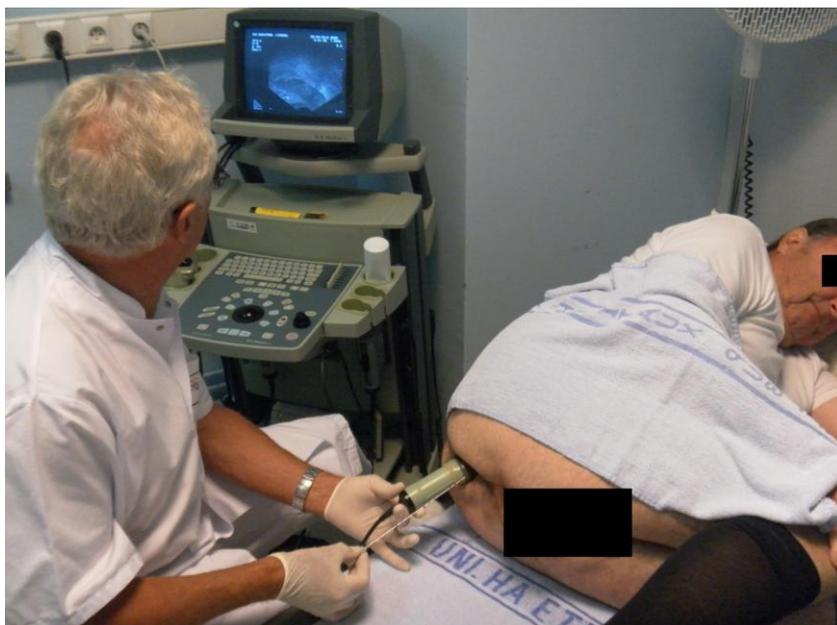
II. MATERIELS ET METHODES

A. Population étudiée

Entre septembre 2011 et mai 2012, 16 patients atteints d'un cancer localisé de la prostate et traités par radiothérapie externe prostatique au CHU de Limoges ont été inclus dans l'étude. Ils appartenaient aux différents groupes pronostic d'Amico, ce qui implique que l'irradiation pouvait être limitée à la glande prostatique mais également aux vésicules séminales et aux premiers relais ganglionnaires. Certains patients ont également bénéficié d'une hormonothérapie concomitante. Après validation de l'indication en réunion pluridisciplinaire d'uro-oncologie, les patients étaient vus en consultation par un médecin radiothérapeute qui leur expliquait d'une part les modalités et effets secondaires de la radiothérapie et d'autre part les modalités de notre protocole de traitement avec marqueurs intraprostatiques.

B. Mise en place des grains d'or

Les patients éligibles étaient ensuite adressés à un urologue qui procédait à l'implantation des grains. Une préparation rectale par lavement (Normacol®) était réalisée le matin de l'implantation ainsi qu'une antibioprofylaxie de 5 jours par ciprofloxacine, selon le même schéma que pour la réalisation de biopsies prostatiques. Les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires étaient si possible interrompus. Le jour de l'implantation, le patient était installé en décubitus latéral gauche, cuisses fléchies contre l'abdomen. L'urologue procédait ensuite à une injection intrarectale de Xylocaïne visqueuse 2%® puis à l'introduction de la sonde d'échographie en endorectal. Une anesthésie transrectale périprostatique était réalisée chez certains patients. Les grains d'or de 1,2 mm de diamètre et 3 mm de long étaient introduits en intraprostatique à l'aide d'aiguilles préremplies (IBt Bebig® 17 gauge x 20 cm). Trois grains d'or étaient implantés et libérés sous contrôle échographique, à la base du lobe droit puis à la base et à l'apex du lobe gauche.



Insertion d'un grain d'or intraprostatique par l'urologue sous contrôle échographique



3 aiguilles préremplies IBt Bebig® (17 gauge x 20 cm) contenant chacune un grain d'or

C. Déroulement global du traitement de radiothérapie

Après un délai minimum de 7 jours après la pose des grains, était réalisé le centrage avec un scanner 16 barrettes dédié (Brillance Big Bore® de Philips). Les patients étaient installés en décubitus dorsal avec comme système de contention un cale-genoux et un cale-pieds.



Système de contention avec cale-genoux, cale-pieds et repose tête

Il était demandé aux patients de venir, le jour du centrage mais également pendant le traitement, avec une vessie partiellement pleine et une ampoule rectale vide. Les images acquises étaient reconstruites en coupes de 2 mm d'épaisseur. Ces images étaient ensuite transférées dans le TPS (Isogray® de Dosisoft). Ensuite un radiothérapeute procédait à la délimitation du/des volume(s) cible(s) puis créait un isocentre prostatique (et un isocentre supplémentaire si irradiation ganglionnaire) dont les coordonnées étaient exportées vers le système de laser mobile. Ces derniers se projetaient sur le patient, permettant ainsi de tatouer à la peau les points d'entrée antérieur et latéraux de(s) l'isocentre(s). Après le contourage complet par le médecin, le plan de traitement était préparé par un dosimétriste avec 4 à 5 faisceaux ciblant le volume prostatique. Les volumes cibles traités et les doses totales délivrées sont détaillés dans le tableau suivant :

Volume(s) cible(s)	Nombre de patients (pourcentage)
Prostate seule	3 (soit 18.75 %)
Prostate + Vésicules séminales (VS)	7 (soit 43.75 %)
Prostate + VS + premiers relais ganglionnaires	6 (soit 37.5 %)

Dose totale (nombre de fractions - durée)	Nombre de patients (pourcentage)
74 Gy (37 fractions - 7.3 semaines)	12 (soit 75 %)
72 Gy (36 fractions - 7.15 semaines)	3 (soit 19%)
74 Gy (35 fractions - 7 semaines)	1 (soit 6%)

A noter que pour le traitement des vésicules séminales et des aires ganglionnaires la dose délivrée était de 46 Gy en 23 fractions. C'est-à-dire que pendant les 23 premières séances, les champs de traitement incluaient ces volumes en plus du volume prostatique (« grands champs »). Pour les séances restantes, le champ de traitement ne concernait plus que la prostate (« champs réduits »).

Le traitement était réalisé sur un accélérateur linéaire Clinac iX® de Varian.

Avant chaque séance de traitement étaient réalisées 2 imageries orthogonales de positionnement avec un système d'imagerie embarquée (On-Board Imager [OBI] silicium amorphe 1000® de Varian) qui produit des images en kV.



Rotation du bras : 0°
 Position pour réaliser une image latérale en kV ou traiter un champ antérieur



Rotation du bras : 90°
 Position pour réaliser une image antérieure en kV ou traiter un champ latéral gauche

Ces images étaient comparées virtuellement aux images de références (le matching) par les manipulateurs en électroradiologie, qui procédaient d'abord au recalage d'images sur les structures osseuses (technique « classique »). On obtenait ainsi les valeurs d'écart de positionnement en millimètre par rapport au jour du scanner de centrage. Ces valeurs correspondaient aux modifications de positionnement dans les 3 plans de l'espace (longitudinal, latéral et vertical) qu'il faut appliquer à la table avant le traitement. C'est ce qui était fait dans notre étude lors du traitement des aires ganglionnaires, les manipulateurs se basant essentiellement sur la symphyse pubienne et le sacrum. Lors des séances de traitement ne concernant que le volume prostatique, les manipulateurs procédaient au

recalage osseux selon la même technique mais ces valeurs étaient simplement consignées et aucun décalage de table n'était effectué. Les manipulateurs procédaient ensuite au recalage d'images basé sur les 3 grains d'or. Les valeurs étaient également consignées, puis le manipulateur appliquait les décalages obtenus (calculés par le matching sur grain d'or) à la table de traitement (décalage automatisé). Le patient était ainsi traité dans la position obtenue après application du décalage (protocole de correction « on-line »). Cette manœuvre était réalisée systématiquement à chaque séance de traitement.

Une fois par semaine était réalisé un CBCT de positionnement (120 kV-durée totale : 1 min 50 avec 70 secondes d'acquisition et 40 secondes de reconstruction - dose estimée à l'isocentre de 20 à 25 mGy).

Les MeR procédaient alors comme décrit ci-dessus mais réalisaient en plus un CBCT, juste avant le traitement, c'est-à-dire juste après application des décalages calculés sur le recalage grains d'or. Ces CBCT n'influençaient pas la position du traitement qui était déterminée par le recalage sur les grains d'or à partir des images kV orthogonales. En effet, une fois réalisés, les CBCT étaient simplement transférés par les MeR sur le logiciel de record and verify (Mosaiq® de Isogray).

Ainsi le médecin radiothérapeute référent du protocole grains d'or pouvait ultérieurement procéder au recalage virtuel des CBCT avec les scanners de planification initiaux de chaque patient. Le recalage était effectué sur les grains d'or, ainsi les décalages obtenus correspondaient directement à l'écart de positionnement avec la technique d'imagerie orthogonale.

D. Réalisation des images de références

Après validation physique et médicale du plan de traitement, comprenant dosimétrie tridimensionnelle et histogramme dose-volume, sont réalisées les DRR, c'est-à-dire des reconstructions d'image 2D par le système de dosimétrie (le TPS) à partir des coupes du scanner de centrage. Ces DRR sont ensuite classiquement confrontées aux images de positionnement acquises sur la table de traitement de façon à déterminer les éventuelles erreurs de positionnement et donc les recalages à effectuer.

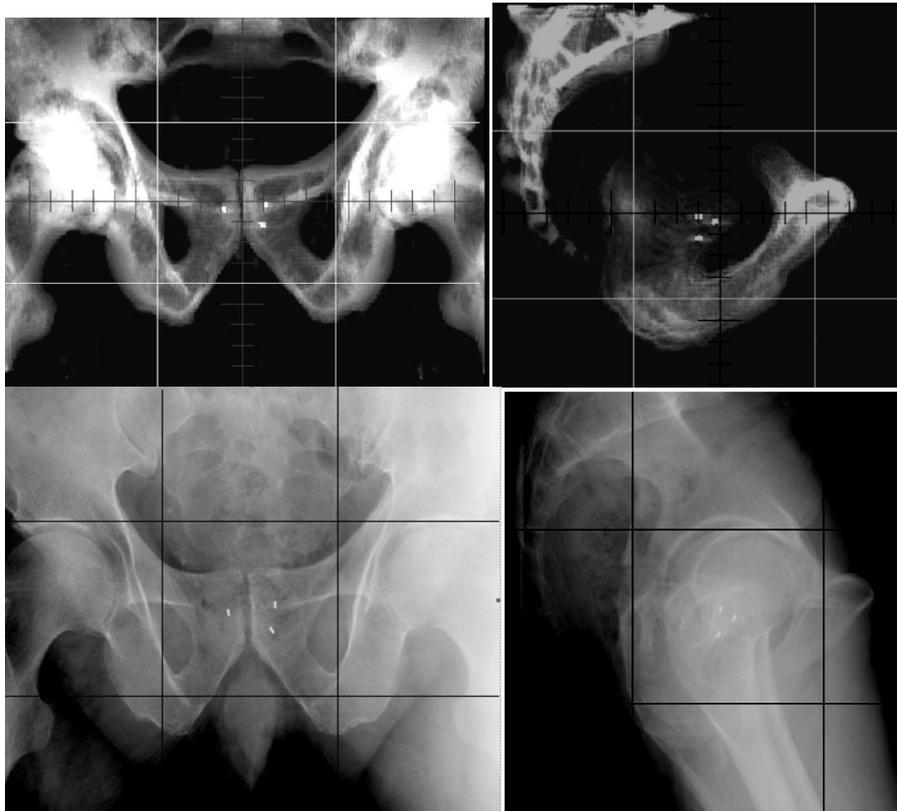
Je rappelle que les imageries de positionnement classiques sont réalisées soit à partir de l'accélérateur lui-même (imagerie portale en MV) qui délivre environ 1 Unité Moniteur (UM) pour faire une image, soit, comme dans notre étude, avec un système d'imagerie embarquée (On-Board Imager silicium amorphe 1000® de Varian) produisant des images en kV (c'est-à-dire globalement comme une radiographie osseuse classique). Avant chaque séance de traitement étaient réalisées 2 imageries orthogonales de positionnement en kV : un faisceau antérieur (75 kV, dose moyenne estimée à 1.2 mGy) et un latéral (95 kV, dose moyenne estimée à 1.8 mGy) qui sont habituellement « matchées » avec les DRR.

Dans le cadre de notre étude nous avons dû légèrement modifier la procédure classique de recalage de l'image de positionnement avec celle de référence. En effet, la visualisation des grains d'or sur les DRR était problématique pour 2 raisons :

- la première était que les grains étaient « cachés » au milieu des structures osseuses (têtes fémorales sur le cliché latéral et symphyse pubienne sur le cliché antérieur).

Ce problème a été résolu en jouant sur la pondération de certaines plages de densité sur les images scannographiques et en excluant de la reconstruction les têtes fémorales.

- la deuxième était liée aux artefacts produits aux alentours des éléments métalliques tels que les grains d'or lors de l'acquisition d'images scannographiques. Ainsi lors de la création des DRR, les grains d'or apparaissaient augmentés de volume et avec des contours flous (alors qu'ils apparaissent très distinctement sur les clichés de positionnement en kV). Ceci n'était pas satisfaisant pour un recalage quotidien et nous avons dû mettre en place une procédure supplémentaire. Un CBCT de positionnement était réalisé sur le volume prostatique le premier jour du traitement. Une fois réalisé, le médecin référent venait au poste de traitement, vérifiait que les volumes du rectum et de la vessie étaient cohérents et procédait sur la console OBI au recalage sur les grains d'or entre les images du CBCT et celles du scanner de planification. Les décalages obtenus étaient ensuite appliqués à la table de traitement, et immédiatement après étaient réalisés 2 clichés en kV orthogonaux (un « antérieur » et un « latéral ») qui constituaient nos images de référence (à la place des DRR).



DRR d'un champ antérieur (à gauche) et latéral (à droite)

Imagerie de positionnement en kV antérieure (à gauche) et latérale (à droite)

E. Paramètres étudiés et méthode statistique

Pour un total de 16 patients inclus dans l'étude, nous avons analysé les imageries de positionnement orthogonales en kV sur 439 fractions, avec à chaque fois la mesure de l'écart

de positionnement en se recalant sur des repères osseux d'une part, et en se recalant sur les grains d'or d'autre part. Nous avons également analysé 86 CBCT avec à chaque fois la mesure de l'écart de positionnement en se recalant sur les grains d'or. Pour chaque recalage étaient mesurés en millimètre :

- le déplacement latéral ou droite-gauche (DG)
- le déplacement longitudinal ou supéro-inférieur (SI) ou encore tête-pieds
- le déplacement vertical ou antéro-postérieur (AP) ou hauteur de table.

La déviation moyenne et la déviation standard (DS) des différences absolues ont été comparées pour chaque axe de déplacement. Une analyse de régression linéaire a été effectuée avec calcul du coefficient de corrélation de Pearson. Il a été également déterminé le pourcentage de différence de déplacement de table ≤ 3 mm dans le but d'évaluer la possibilité de réduire nos marges actuelles de PTV (qui sont actuellement de 10 mm dans tous les sens sauf en postérieure où à 5 mm).

III. RESULTATS

A. Les grains d'or

Les 16 patients inclus dans l'essai ont eu 3 grains d'or implantés sans complication notable (notamment absence d'infection ou d'hémorragie importante). Il a par contre été rapporté pour les premiers patients des douleurs per-implantatoires, ce qui a amené les urologues à procéder à une anesthésie locale préalable pour les autres patients.

A part 1 des 16 patients qui a perdu 1 de ses 3 grains d'or pendant son traitement, aucune migration de grains d'or n'a été déplorée. Etant donné la faible migration des grains d'or rapportée dans le littérature (132), nous n'avons pas étudié ce paramètre.

B. Recalage grains d'or versus repères osseux

Les valeurs des décalages obtenus lors des 439 séances de traitement ont été rapportées sur des diagrammes de corrélation pour chaque axe de déplacement, avec en abscisse les valeurs du recalage sur repères osseux et en ordonnée celles du recalage sur grains d'or.

1) Déplacement longitudinal (SI ou tête-pieds)

La différence moyenne de déplacement de table mesurée entre les valeurs du recalage osseux et du recalage sur les grains d'or était de + 2.36 mm : une valeur positive signifiait

que, en moyenne, il fallait déplacer la table vers le bas (sens inférieur ou vers les « pieds ») pour recentrer la prostate qui avait donc tendance à migrer en haut (sens supérieur) par rapport aux os du pelvis.

La DS était de 1.79 mm (la déviation standard ou écart type correspond à la « dispersion » des valeurs autour de la moyenne). L'écart maximum constaté était de 12 mm. Le coefficient de corrélation de Pearson (l'intensité de la relation linéaire est d'autant plus forte que la valeur est proche de 1 et d'autant plus faible qu'elle est proche de 0) était de 0.67 (IC 95% [0.61-0.71]).

Le pourcentage de différence de déplacement de table ≤ 3 mm était de 78.4 %.

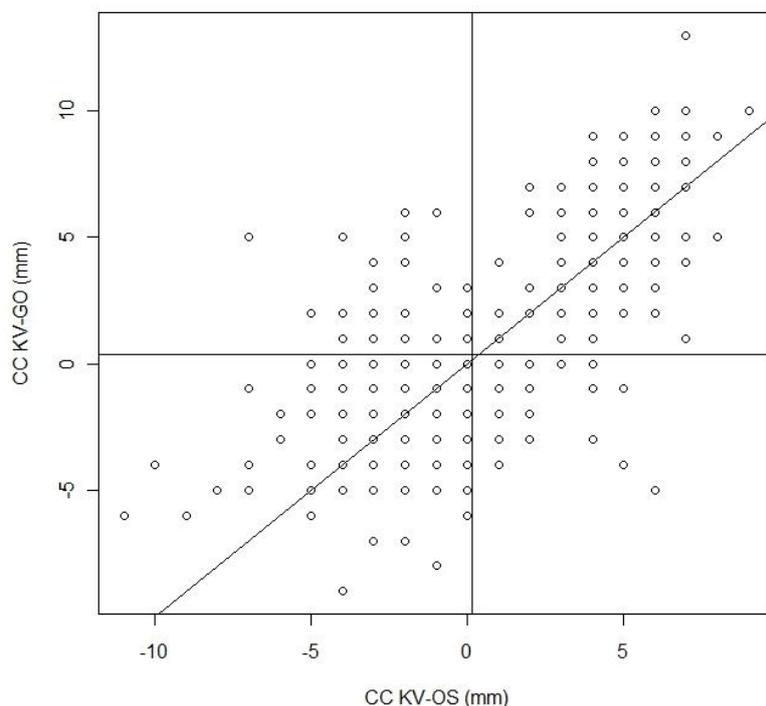


Diagramme de corrélation pour le déplacement longitudinal :
relation linéaire positive mais assez dispersée : corrélation moyenne

2) Déplacement latéral (DG)

La différence moyenne de déplacement de table mesurée entre les valeurs du recalage osseux et du recalage sur les grains d'or était de + 0.73 mm : la valeur positive signifiait un déplacement de table vers la droite donc une tendance minime de la prostate à migrer à gauche par rapport aux os du pelvis.

La DS était de 0.89 mm donc faible. L'écart maximum constaté était de 8 mm. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0.94 (IC 95 % [0.92-0.95]) soit une très bonne corrélation. Le pourcentage de différence de déplacement de table ≤ 3 mm était de 98.6 %.

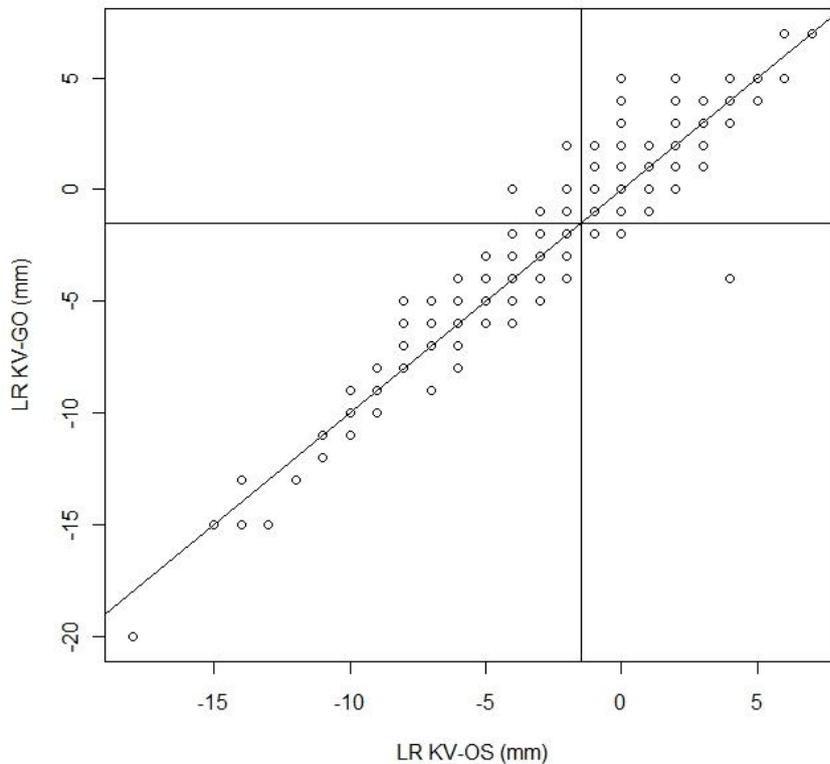


Diagramme de corrélation pour le déplacement latéral : relation linéaire positive avec faible dispersion (très forte corrélation)

3) Déplacement vertical (AP ou hauteur de table)

La différence moyenne de déplacement de table mesurée entre les valeurs du recalage osseux et du recalage sur les grains d'or était de + 2.23 mm : la valeur positive signifiait un déplacement de table postérieur pour recentrer la prostate qui avait donc tendance à migrer en antérieure par rapport aux os du pelvis.

La DS était de 1.82 mm. L'écart maximum constaté était de 10 mm. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0.71 (IC 95 % [0.66-0.75]). Le pourcentage de différence de déplacement de table ≤ 3 mm était de 77.2%.

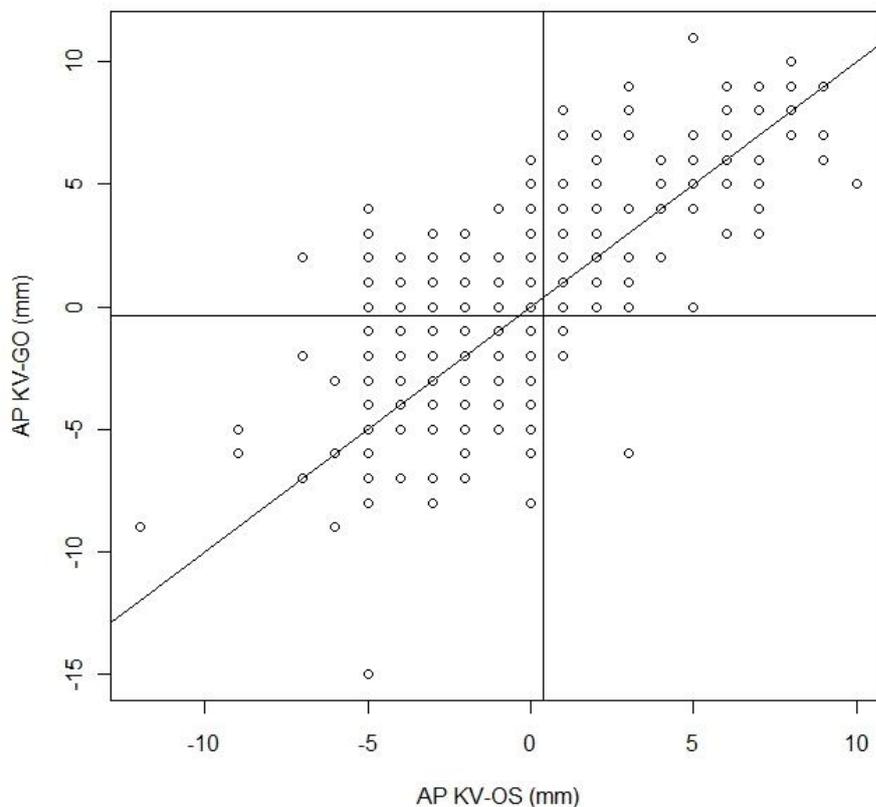


Diagramme de corrélation pour le déplacement vertical : relation linéaire positive mais assez dispersée : corrélation moyenne

C. Décalage entre images 2D et CBCT avec recalage sur grains d’or

1) Déplacement longitudinal (SI ou tête-pieds)

La différence moyenne de déplacement de table mesurée entre images 2D et CBCT lors du recalage sur grains d’or était de + 0.99 mm avec une DS de 2.03 mm. L’écart maximum constaté était de 7 mm. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0.87 (IC 95 % [0.80-0.91]). Le pourcentage de différence de déplacement de table ≤ 3 mm était de 88%.

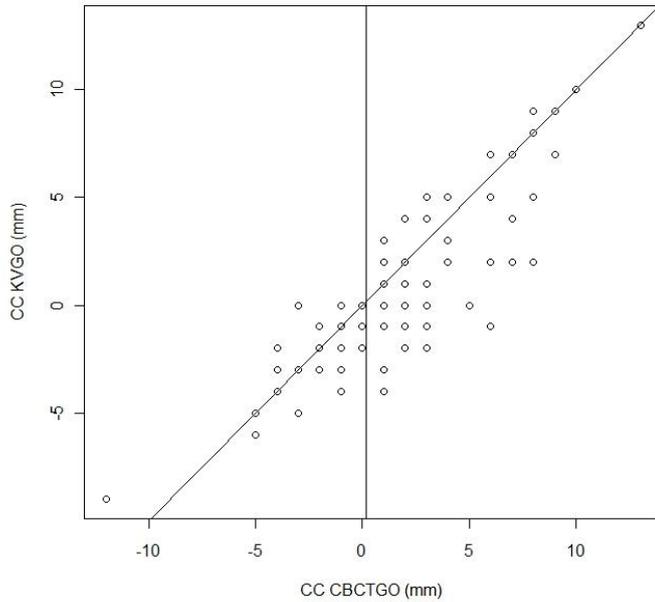


Diagramme de corrélation pour le déplacement longitudinal : relation linéaire positive (forte corrélation)

2) Déplacement latéral (DG)

La différence moyenne de déplacement de table mesurée entre images 2D et CBCT lors du recalage sur grains d'or était de - 0.43 mm avec une DS de 1.64 mm. L'écart maximum constaté était de 4 mm. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0.91 (IC 95 % [0.87-0.94]). Le pourcentage de différence de déplacement de table ≤ 3 mm était de 97 %.

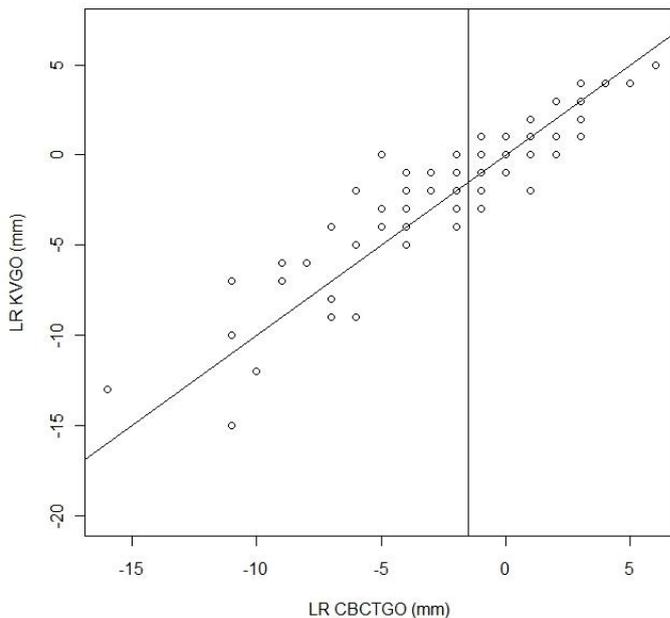


Diagramme de corrélation pour le déplacement latéral : relation linéaire positive (forte corrélation)

3) Déplacement vertical (AP ou hauteur de table)

La différence moyenne de déplacement de table mesurée entre images 2D et CBCT lors du recalage sur grains d'or était de + 0.56 mm avec une DS de 2.07 mm. L'écart maximum constaté était de 6 mm. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0.91 (IC 95 % [0.87-0.94]). Le pourcentage de différence de déplacement de table ≤ 3 mm était de 94 %.

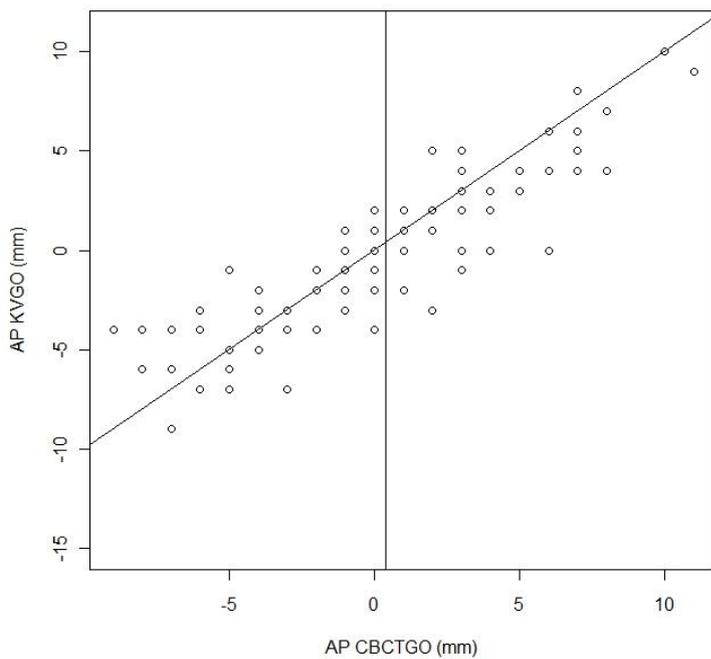
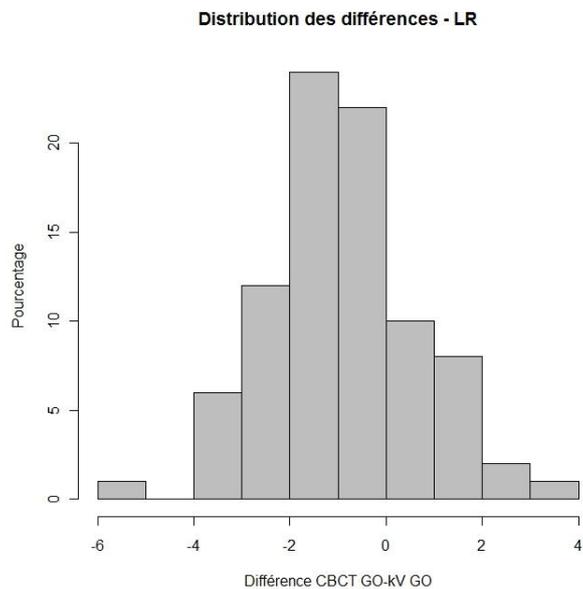
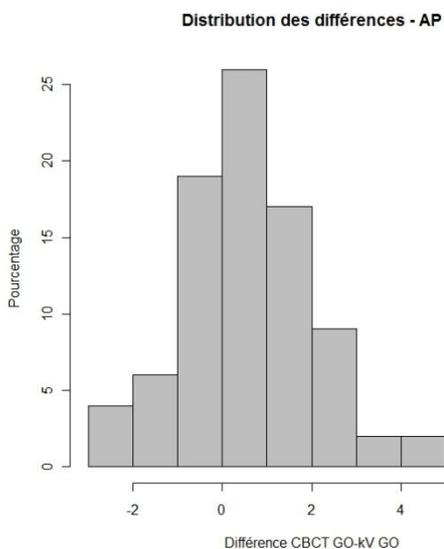
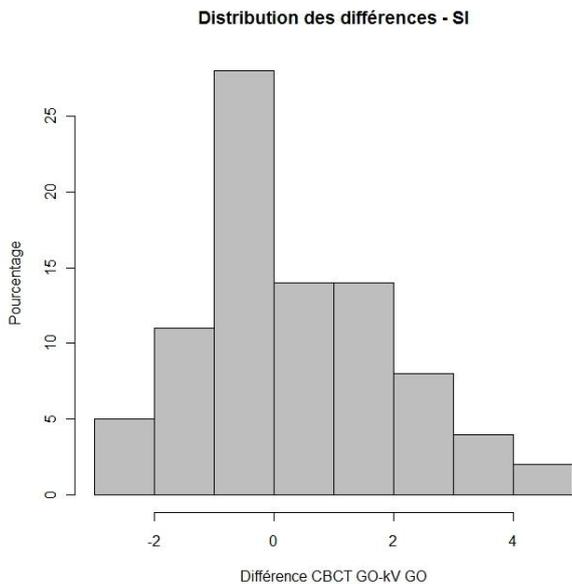


Diagramme de corrélation pour le déplacement vertical : relation linéaire positive (forte corrélation)





Diagrammes de distribution des différences avec en abscisse les décalages de table en mm dans les axes antéro-postérieur (AP), droite-gauche (LR) et supéro-inférieur (SI) et en ordonnée le pourcentage de décalage de table

IV. DISCUSSION

A. Déplacement prostatique en cours de radiothérapie : revue de la littérature

Les résultats retrouvés dans notre étude semblent concordants à ce qui a été décrit dans la littérature. En effet nous avons constaté une très forte corrélation entre les recalages sur grains d'or et recalage sur repères osseux dans le déplacement latéral, traduisant une mobilité prostatique faible dans l'axe DG. La corrélation était plus faible dans les déplacements longitudinaux et verticaux correspondant à une mobilité prostatique plus importante dans les axes SI et AP. Ceci a été déjà décrit dans plusieurs essais, l'hypothèse principale étant que cette mobilité prostatique est liée principalement au niveau de remplissage du rectum et de la vessie, ces deux paramètres évoluant pendant la durée du traitement de radiothérapie.

Une des premières équipes à avoir étudié les mouvements prostatiques à partir de marqueurs radio-opaques et celle de *Balter et al.* en 1995 (162), réalisant une imagerie portale hebdomadaire (2 clichés orthogonaux) chez 10 patients traités par radiothérapie prostatique avec 3 marqueurs en place. Les clichés étaient comparés à une image portale de référence. Les déplacements correspondaient à l'écart mesuré entre les recalages sur repères osseux (symphyse, sacrum, têtes fémorales et tubérosités ischiatiques) et les recalages sur marqueurs prostatiques. La plupart des déplacements étaient entre 0 et 4 mm (avec un déplacement maximal à 7.5 mm) et concernaient essentiellement les mouvements AP et SI. Il faut cependant souligner le faible nombre d'images de positionnement utilisées, du fait de la réalisation hebdomadaire, et la probable mauvaise résolution de celles-ci, notamment au niveau des grains d'or, du fait de la réalisation en MV.

Quelques mois plus tard *Crook et al.* (163) publiaient les résultats obtenus sur 55 patients porteurs de 3 grains d'or intraprostatiques implantés sous contrôle échographique. Une imagerie portale avec deux clichés orthogonaux était réalisée de façon hebdomadaire et comparée aux DRR obtenues à partir des scanners de centrage. Il était réalisé un scanner initial puis un second scanner en cours de traitement (entre 36 et 40 Gy). Il persistait toujours le problème de la mauvaise visualisation des grains sur les imageries portales notamment sur les clichés latéraux rendant plus incertaine la mesure du décalage en hauteur de table (déplacement AP). Les déplacements prostatiques ont été estimés en calculant la différence entre les valeurs des recalages d'images sur le centre de masse (le point central du triangle déterminé par les 3 grains d'or) et celles sur les os du bassin. En calculant les valeurs moyennes on retrouvait un déplacement prostatique de 5.9 mm vers le bas (vers les pieds) avec une DS de 5 mm, un déplacement de 6 mm en postérieur avec une DS de 4 mm et enfin un déplacement latéral moyen quasi nul.

A noter que les valeurs moyennes du déplacement prostatique sont opposées à celles de notre étude, qui retrouvait globalement un déplacement antérieur et supérieur de la prostate pendant le traitement comparativement au premier jour (où réalisation des images de référence).

Dans l'étude de *Crook*, un tiers des patients ont eu un déplacement prostatique supérieur à 1 cm, ce qui est inquiétant car actuellement il est admis en radiothérapie prostatique une marge postérieure de PTV de seulement 5 mm. Il y a donc potentiellement un risque de sous dosage de la partie postérieure du volume traité. A noter qu'il était demandé au patient de venir vessie pleine mais qu'il n'y avait aucun contrôle pendant le traitement (alors que la vessie pleine est visible sur le scanner de centrage). Il a été également réalisé pour 6 patients une simulation en condition de vessie pleine puis vide. La vacuité vésicale entraînait un déplacement prostatique en bas et en postérieur contrairement à ce qui avait été publié par *Schild et al.* qui trouvaient un déplacement prostatique postérieur lors du remplissage vésical(164).

Dans l'essai de *Crook*, l'hypothèse était qu'en condition de vessie pleine, les muscles du plancher pelvien se contractaient pour assurer la continence et entraînaient de ce fait la prostate en haut et en avant. Quand les muscles se relâchaient, la prostate s'affaissait postérieurement et inférieurement.

Dans cet essai, aucune instruction n'était donnée quant à la vacuité rectale. Par contre il a été noté une diminution constante du volume rectale sur le scanner de simulation réalisé pendant le traitement comparativement au scanner initial. Ceci pourrait expliquer les déplacements prostatiques retrouvés car il est admis que lorsque le rectum est plein, la prostate se déplace antérieurement et vice-versa. En effet *Ten Haken et al.* (108) ont décrit des mouvements antérieurs et supérieurs (moyenne de 5mm et un maximum de 2 cm) lors du remplissage rectal avec 50 ml de produit de contraste.

Melian et al. (165) ont étudié le déplacement du PTV traité (volume comprenant la prostate et les vésicules séminales ainsi qu'une marge classique de 10 mm dans tous les sens sauf 6 mm en postérieur) en réalisant plusieurs scanners chez 28 patients en décubitus ventral, avec différentes conditions de remplissage vésical et également rectal (il s'agissait d'injecter ou non 30 ml d'air en intra-rectal). Ils ont constaté un déplacement du PTV en postérieur et en inférieur avec un plus grand remplissage vésical. L'injection d'air dans le rectum provoquait une migration du PTV en antérieur (le déplacement SI était non significatif). Ils

ont également constaté que les déplacements de la partie supérieure du PTV (donc la base prostatique et les vésicules séminales) étaient significativement plus importants que la partie inférieure (l'apex prostatique).

Antolak et al. (166) ont réalisé des scanners toutes les 2 semaines pendant le traitement de radiothérapie chez 17 patients (en décubitus dorsal) en condition de vessie pleine et ont à chaque fois contouré la prostate, les vésicules séminales, le rectum et la vessie. Le déplacement du CTV (prostate+vésicules séminales) était caractérisé par une DS de 0.9 mm en DG, 3.6 mm en SI et 4.1 mm en AP. Ces déplacements étaient corrélés avec les variations de volume rectal alors que le volume vésical n'avait pas d'incidence significative. Ils ont également constaté une diminution de ces 2 volumes entre le scanner de centrage et le premier scanner réalisé pendant le traitement (à 2 semaines) puis une constance sur les scanners ultérieurs. Dans cet essai les marges de PTV nécessaires pour couvrir le CTV dans 95 % des cas étaient de 7 mm dans les sens DG et SI et 11 mm dans le sens AP.

Roach et al. (167) ont examiné les mouvements prostatiques en condition de vessie pleine et de rectum vide (sans préparation rectale) avec des scanners bi-hebdomadaires pendant la radiothérapie. Ils ont évalué les déplacements prostatiques de plus de 3 et 5 mm à 27 % et 23 % respectivement dans le sens antérieur, 40 % et 27 % dans le sens postérieur, 47 % et 20 % dans le sens supérieur, 13 % et 3 % dans le sens inférieur, 23 % et 0 % dans les déplacements latéraux.

Vigneault et al. (168) ont étudié plus de 900 images portales orthogonales avec marqueurs radio-opaques intraprostatiques et ont constaté des déplacements prostatiques moyens de 3 mm dans le sens SI et AP et 1,5 mm en déplacement DG. Ils ont constaté une certaine hétérogénéité des mouvements prostatiques car les déplacements de moins de 3 mm concernaient 88 % des images pour les déplacements latéraux, 55 % pour les déplacements SI et 66 % des déplacements AP. Les déplacements supérieurs à 5 mm concernaient seulement 2 % des déplacements latéraux mais 17,5 % des déplacements SI et 16,6 % des déplacements AP.

Stroom et al. (169) ont comparés les variations de positions du CTV (prostate + vésicules séminales) en traitant 15 patients en décubitus dorsal (la position de référence) et 15 patients en décubitus ventral.

Pour cela ils ont réalisé en plus du centrage, des scanners toutes les 2 semaines pendant le traitement, un suppositoire laxatif était administré 4 heures avant centrage et les patients devaient vider leur vessie et boire un demi litre d'eau une heure avant chaque scanner. Les variations de positions de CTV par rapport aux repères osseux ont été rapportées. Les variations globales ont été séparées en variations de la position moyenne du CTV par patient (l'erreur systématique) et la moyenne des variations « au jour le jour » (l'erreur aléatoire). Les variations systématiques (ici de la mesure du déplacement interne prostatique) correspondent à des variations identiques répétées dans le même sens. Elles sont liées à un scanner de centrage non représentatif (avec un rectum anormalement plein par exemple). Une erreur systématique (ES) importante affectera de façon beaucoup plus importante la réelle distribution de dose d'irradiation sur le patient (avec risque de sous dosage quotidien du CTV) qu'une erreur aléatoire (EA) (qui n'affecte qu'une seule séance car varie à chaque

mesure). *Stroom et al.* estimaient ainsi qu'en se basant sur la probabilité de couverture du CTV, la contribution de la marge ES est 3 fois plus importante que celle de l'EA (170).

Ils ont ainsi retrouvé des déplacements prostatiques moyens plus importants en décubitus dorsal qu'en décubitus ventral, mais l'ES était plus importante en décubitus ventral et les auteurs ont finalement conclu que la marge nécessaire de couverture du CTV était la même dans les 2 positions (169).

La position de référence reste donc le décubitus dorsal, position adoptée dans la plupart des essais concernant l'irradiation prostatique, excepté celui de *Melian et al.* (165) et celui de *Zelefsky et al.* (89) qui ont décrit des mouvements prostatiques tout à fait acceptables (avec les mouvements moyens +/- déviation standard : 1.2 mm en postérieur +/- 2.9 mm, 0.5 mm en inférieur +/- 3.3 mm et 0.6 mm à gauche +/- 0.8 mm) en décubitus ventral.

Wu. et al. (129) ont étudié chez 13 patients, l'impact sur l'erreur de ciblage prostatique d'une contention rigide du bassin et d'un protocole de correction on-line basé sur les repères osseux. Les patients étaient en condition de vessie partiellement pleine (vessie visée 45 minutes avant le centrage et prise de 500 ml d'eau) et de rectum vide (avec conseils diététiques et laxatifs au besoin). Dans ces conditions, les auteurs ont ainsi constaté une diminution de l'ES globale de 3.2 à 1.4 mm et de l'EA de 2.5 à 2.2 mm. En ayant implanté 3 grains d'or intraprostatiques préalablement, ils ont également constaté que la mobilité prostatique était la source majeure d'erreur dans la distribution de dose d'irradiation dans le cancer de la prostate.

Au total, beaucoup d'essais ont étudié les mouvements internes de la prostate par rapport au cadre osseux pelvien durant un traitement de radiothérapie. Il a été retrouvé dans la plupart d'entre eux des variations importantes de la position prostatique dans l'axe AP et SI avec des valeurs de DS allant de 1.5 à 4.1 mm et 1.7 à 4.5 mm respectivement et de moindre importance dans l'axe DG avec 0.7 à 1.9 mm respectivement. Les valeurs retrouvées de DS dans notre étude (1.82 mm en AP, 1.79 mm en SI et 0.89 mm en DG) sont donc en adéquation avec ce qui a déjà été publié. A noter que dans notre étude les images de référence étaient réalisées le premier jour du traitement alors que beaucoup d'essais se servaient des DRR du scanner de centrage (souvent réalisé quelques jours à quelques semaines plus tôt). Enfin, certains essais ont calculé les mouvements de rotation prostatique : les valeurs retrouvées étaient faibles (le plus souvent inférieures à 5°) et nous n'avons pas réalisé ces mesures dans notre étude.

La mobilité prostatique, qui apparaît donc non négligeable, s'ajoute aux erreurs de positionnement sur la table de traitement ainsi qu'aux mouvements du patient pour contribuer à la marge d'erreur du ciblage du volume à traiter (le CTV). Le principe des techniques d'IGRT notamment le recalage d'image « on-line » directement sur des grains d'or intraprostatiques est de supprimer la marge d'erreur liée à la mobilité prostatique mais également de pallier aux erreurs de positionnement puisque la cible est directement visualisée immédiatement avant le traitement.

B. Recalage sur grains d'or versus recalage sur repères osseux

Nederveen et al. (171) ont réalisé des imageries portales orthogonales quotidiennes chez 23 patients et ont étudié l'intérêt de réaliser un protocole de correction «off-line» (c'est-à-dire correction réalisée à partir des décalages constatés sur les imageries portales de la séance précédente) basée sur les repères osseux puis sur 3 grains d'or intraprostatiques. Dans un premier temps, les ES et EA ont été calculées en recalant sur le bassin osseux puis sur les grains d'or. Le décalage des gains d'or par rapport aux os donne une ES de 4.1 mm en SI (2.4 mm EA), 2.3 mm en AP (2.4 mm EA) et 1 mm en DG (0.8 mm EA). Ces valeurs sont une fois encore en adéquation avec les DS retrouvées dans notre étude, même si dans notre cas l'ES de l'EA n'avaient pas été différenciées. Quand les auteurs ont ensuite calculé l'impact d'un protocole de correction « off-line », ils ont constaté que le recalage sur repère osseux permettait une réduction de l'erreur systématique de 50 % dans l'axe AP et DG sans amélioration dans l'axe SI avec des valeurs de 2.4 mm, 1.2 mm et 4.1 mm respectivement. Avec un recalage off-line sur grains d'or, ces valeurs chutaient à 0.6 mm, 0.6 mm et 0.9 mm respectivement. Dans cet essai, les auteurs ont considéré qu'un protocole de correction « on-line » n'était pas applicable en pratique courante (probablement lié au fait qu'ils n'étaient pas équipé d'un système de recalage automatique, avec nécessité pour les manipulateurs en électroradiologie de rentrer en salle de traitement à chaque recalage pour modifier la position de la table) et ne l'ont donc volontairement pas réalisé contrairement à notre étude. Un protocole de correction « on-line » sur grains d'or permettrait de diminuer l'ES et l'EA. En effet l'erreur standard restante n'est en théorie liée qu'aux mouvements du patient en intrafraction (pendant la séance) et serait inférieure à 1 mm si les manœuvres de vérification ne duraient que 2 à 3 minutes (171).

Chung et al. (160) ont étudié chez 17 patients la faisabilité d'un protocole de correction « on-line » avec une imagerie portale latérale quotidienne (avec un support en silicone amorphe donc imagerie de qualité supérieure). Ils ont constaté une déviation standard de 3.2 mm en antéro-postérieur et 2.5 mm en supéro-inférieur soit des résultats concordant avec notre étude. Les décalages de table constatés n'étaient appliqués que s'ils excédaient 3 mm. Les temps de traitement étaient en moyenne de 9 minutes avec recalage et de 6 minutes sans recalage. Dans notre étude le temps de traitement n'était pas mesuré mais un créneau de 12 minutes était bloqué pour chaque séance. L'utilisation d'une imagerie embarquée telle que la notre apparait évidemment plus chronophage qu'une imagerie portale en silicone amorphe. *Chung et al.* ont conclu que cette technique de correction « on-line » était faisable (88 % des manipulateurs ont décrit cette technique comme simple ou très simple à réaliser) et augmentait la précision de la distribution de dose en réduisant l'erreur interfraction.

McNair et al. (172) ont étudié chez 30 patients, l'apport d'un protocole de recalage « off-line » et « on-line » sur 3 grains d'or en réalisant une imagerie portale avant et après chaque séance de traitement. Ils ont ainsi constaté une diminution des ES et EA dans tous les axes de déplacement mais notamment en antéro-postérieur où le recalage osseux « off-line » diminuait l'ES de 31 % et le recalage sur grains d'or de 58 %. Le protocole de correction « on-line » permettait d'obtenir une ES inférieure à 0.5 mm et une EA inférieure à 0.8 mm dans toutes les directions.

Les auteurs ont également calculé la marge de PTV nécessaire pour que 95 % de la dose prescrite soit délivrée à plus de 95 % du CTV pour au moins 90 % des patients en utilisant la formule de *Van Herk* ($= 2.5 \text{ fois ES} + 0.7 \text{ EA}$) (158).

La marge nécessaire évaluée en se basant sur les repères cutanés était de 6 mm en DG, 7.5 mm en SI et 11 mm en AP. Ces valeurs chutaient à 4.7, 6.3 et 8.4 mm respectivement avec le recalage « off-line » sur repères osseux ; à 4.3, 4.2 et 6 mm avec le recalage « off-line » sur grains d'or et enfin 1.3, 1.2 et 1.2 mm avec le recalage « on-line ». Cependant en tenant compte du mouvement intrafraction (déterminé par les imageries post-traitement) la marge estimée avec le protocole « on-line » passe à 3, 3.4 et 3.6 mm respectivement (ce qui est bien inférieur aux marges actuelles de PTV à savoir 5 mm en postérieur et 10 mm dans les autres sens).

Schallenkamp et al. (127) ont également suggéré de diminuer les marges autour du CTV à moins de 3 mm lors de l'utilisation de marqueurs intraprostatiques (127).

Greer et al. (173) ont étudié l'effet sur un protocole de correction « on-line » avec grains d'or intraprostatiques, des mouvements prostatiques intrafractions et de la rotation prostatique. Pour cela ils ont réalisés une imagerie portale orthogonale avant et pendant chaque séance de traitement. L'ES résiduelle après alignement était de moins de 1.5 mm dans tous les sens avec une erreur EA de 0.8 à 3.3 mm. L'ES de déplacement de table générée par la rotation prostatique était estimée à moins de 1 mm en notant bien que, lorsque les grains d'or étaient alignés, le logiciel ne pouvait détecter une éventuelle rotation.

Un autre essai (174) a étudié les mouvements intrafraction en réalisant à chaque séance un CBCT pré et post-traitement et une fluoroscopie per-traitement avec grains intraprostatiques sur 572 séances. Les auteurs ont estimé que des marges de PTV de 2 mm en latéral, 4 mm en vertical et 3 mm en longitudinal étaient nécessaires et suffisantes avec un repositionnement quotidien par CBCT.

Au total, la technique de recalage quotidien sur grains d'or intraprostatiques avec correction « on-line », que nous avons utilisé dans notre étude, semble diminuer de façon très importante l'erreur de ciblage prostatique et donc l'erreur de distribution de dose sur la prostate et les organes environnants. Cette technique permettrait de réduire les marges de PTV qui sont actuellement préconisées à 10 mm dans tous les sens et 5 mm en postérieur. Ces marges basées sur des essais anciens (89) sont valables dans le cadre de recalage « off-line » sur repères osseux bien qu'elles sembleraient un peu faibles en postérieur selon certains essais qui préconisent plutôt 6-8 mm dans ce sens (127, 128, 130). Dans le cadre d'un recalage quotidien « on-line » avec grains d'or, des marges de PTV de 3 à 4 mm dans tous les sens semblent adaptées (127, 172). Une telle réduction de marge de PTV permettrait de réduire la dose reçue et donc les effets secondaires au niveau du rectum, de la vessie et du bulbe pénien ou bien elle permettrait de réaliser une escalade de dose prostatique dont le bénéfice a été démontré en termes de survie sans récurrence. Enfin il faut rappeler que même si elles peuvent être réduites en localisant précisément la prostate, les marges ne peuvent cependant être réduites à zéro du fait de l'incertitude dans le contour de

la prostate sur la scannographie de planification et du fait du mouvement prostatique intrafraction.

C. Intérêt du CBCT lors de la présence de grains d'or intraprostatiques

Nous avons également évalué dans notre étude l'éventuel apport d'une technique d'IGRT tridimensionnelle lorsque des grains d'or intraprostatiques sont implantés. En effet certains auteurs ont décrit la réalisation quotidienne d'un CBCT avec correction « on-line » (175). Les apports évidents d'un CBCT par rapport à une imagerie portale 2D avec grains d'or sont les informations sur la déformation prostatique ou des organes environnants et la localisation des aires ganglionnaires pelviennes ainsi que des vésicules séminales.

Cette façon de faire semble cependant difficile en pratique clinique courante car extrêmement chronophage pour toute l'équipe de radiothérapie (manipulateurs, physiciens et médecins). Il faut de plus souligner qu'une imagerie tridimensionnelle délivre une dose non négligeable de radiations ionisantes pour le patient : 2.1 à 3.3 cGy pour un kV-CBCT (176), 1.5 à 12 cGy pour un scanner MV hélicoïdal (177) (réalisé lors d'une tomothérapie) et 5 à 15 cGy lors d'un MV-CBCT (178).

Moseley et al. (123) ont étudié chez 15 patients les performances d'une localisation prostatique par un kV-CBCT quotidien par rapport aux imageries portales orthogonales quotidiennes en MV (dans notre étude il s'agissait d'une imagerie embarquée en kV) avec la présence de 3 grains d'or intraprostatiques. Pour cela les auteurs ont, exactement comme dans notre étude, comparé rétrospectivement les décalages de table engendrés par le repositionnement selon les 2 techniques, puis calculé la différence de décalage entre ces valeurs. Les différences moyennes de décalage avec les DS sont respectivement dans l'axe DG de 1.1 mm et 0.7 mm (0.43 mm et 1.64 mm dans notre étude), dans l'axe AP de 0.6 mm et 1.5 mm (0.56 mm et 2.07 mm dans notre étude), dans l'axe SI de 1 mm et 1.5 mm (1 mm et 2 mm dans notre étude). Les coefficients de corrélation de Pearson et le pourcentage de différence de déplacement de table étaient respectivement dans l'axe DG de 0.95 et 99.7 % (0.91 et 97 % dans notre étude), dans l'axe AP de 0.84 et 95.5 % (0.91 et 94 % dans notre étude) et dans l'axe SI de 0.81 et 91.3 % (0.87 et 88 % dans notre étude).

Toutes ces valeurs montrent, dans notre étude comme dans celle de *Moseley*, une très forte correspondance entre les décalages de table obtenus avec l'imagerie 2D orthogonale et le CBCT, lors d'un recalage sur 3 grains d'or intraprostatiques. Les faibles écarts constatés pourraient être liés aux mouvements du patient pendant les 2 minutes séparant l'acquisition des 2 imageries mais également aux erreurs de recalages faits manuellement par les manipulateurs et les médecins. Il faut également souligner la présence d'artéfact au niveau des grains d'or sur les images scannographiques.

Au vu de ces écarts minimes, dans le cadre d'une irradiation prostatique seule (ou incluant les 2 premiers centimètres des vésicules séminales chez certains patients de notre étude) avec mise en place de 3 grains d'or intraprostatiques, un repérage prostatique par imagerie 2D orthogonale seule semble suffisant et un CBCT ne semble pas justifié (en dehors du CBCT initial, lors de la réalisation des images de référence, pour vérifier la cohérence des volumes rectaux et vésicaux).

V. CONCLUSION

A l'ère de l'IMRT et de l'escalade de dose, la localisation des volumes cibles en radiothérapie semble plus que jamais primordiale. La prostate est une glande mobile qui se déplace en permanence notamment du fait des variations de volume du rectum et de la vessie. Le repositionnement quotidien par imagerie sur bassin osseux qui est actuellement utilisé dans de nombreux centres, a montré ses limites et la nécessité d'utilisation de marges de PTV importantes. La mise en place de grains d'or intraprostatiques est une procédure, certes invasive, mais ne débouchant que très rarement sur des complications. L'application d'un protocole de repositionnement par recalage « on-line » sur grains d'or permet manifestement de réduire les incertitudes de ciblage de la prostate au quotidien. La réalisation d'images orthogonales quotidiennes en kV avec matching « on-line » et décalage automatique de table s'est avérée possible en pratique clinique courante dans notre service, sans augmentation importante du temps de traitement. La réalisation de CBCT dans ces conditions n'a pas significativement modifié la position de la table de traitement et semble donc superflue. Cette étude réalisée sur une série de 16 patients est une première étape et nous continuons actuellement d'enregistrer les données de nouveaux patients. Avec une série suffisamment importante nous pourrions ultérieurement calculer nos marges d'incertitudes et ainsi déterminer des marges de PTV réduites, ce qui nous permettrait, avec la mise en place de l'IMRT, d'envisager une escalade de dose sur la prostate et ainsi augmenter l'efficacité de notre traitement sans accroître la toxicité.

Bibliographie

1. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-72. Epub 1999/02/03.
2. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(1):67-74. Epub 2007/09/04.
3. De Meerleer GO, Fonteyne VH, Vakaet L, Villeirs GM, Denoyette L, Verbaeys A, et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: late morbidity and results on biochemical control. *Radiother Oncol*. 2007;82(2):160-6. Epub 2007/01/16.
4. Grosclaude P. [Contributions of the descriptive epidemiology, the registers and the troops. French situation seen by the registers of population]. *Med Sci (Paris)*. 2007;23 Spec No 3:22-5. Epub 2007/12/06. Apports de l'epidemiologie descriptive, registres et cohortes : situation francaise vue par les registres de population.
5. Horner MJ RL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute. 1975-2006.
6. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED, et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials*. 2000;21(6 Suppl):273S-309S. Epub 2001/02/24.
7. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9. Epub 2009/03/20.
8. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):125-32. Epub 2012/01/10.
9. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8. Epub 2009/03/20.
10. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366(11):981-90. Epub 2012/03/16.
11. Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol*. 2005;44(3):277-81. Epub 2005/08/04.
12. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(5):414-28. Epub 1999/03/10.
13. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA*. 2011;305(24):2548-55. Epub 2011/06/23.
14. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999;161(3):835-9. Epub 1999/02/18.
15. Carvalhal GF SD, Mager DE. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999(161):835.
16. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1156-61. Epub 1991/04/25.

17. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006;175(5):1605-12. Epub 2006/04/08.
18. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol.* 2010;183(3):963-8. Epub 2010/01/22.
19. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;53(1):68-80. Epub 2007/10/09.
20. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology.* 1989;170(3 Pt 1):609-15. Epub 1989/03/01.
21. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol.* 1990;31(6):597-600. Epub 1990/11/01.
22. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology.* 1996;48(3):428-32. Epub 1996/09/01.
23. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology.* 1999;54(3):490-4. Epub 1999/09/04.
24. Descazeaud A, Peyromaure M, Vieillefond A, Bernard D, Zerbib M. [Does transrectal MRI before radical prostatectomy modify the operative technique to decrease the positive margin rate?]. *Prog Urol.* 2006;16(5):564-7. Epub 2006/12/21. L'IRM endorectale avant prostatectomie radicale modifie-t-elle la technique opératoire pour diminuer le taux de marges positives?
25. Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Thornbury JR, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166(4):845-52. Epub 1996/04/01.
26. Latchamsetty KC, Borden LS, Jr., Porter CR, Lacrampe M, Vaughan M, Lin E, et al. Experience improves staging accuracy of endorectal magnetic resonance imaging in prostate cancer: what is the learning curve? *Can J Urol.* 2007;14(1):3429-34. Epub 2007/02/28.
27. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167(6):1503-7. Epub 1996/12/01.
28. Hovels AM, Heesackers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(4):387-95. Epub 2008/03/08.
29. Servois V, Chauveinc L, El Khoury C, Lantoin A, Ollivier L, Flam T, et al. [CT and MR image fusion using two different methods after prostate brachytherapy: impact on post-implant dosimetric assessment]. *Cancer Radiother.* 2003;7(1):9-16. Epub 2003/03/22. Comparaison de deux méthodes de recalage d'images de scanographie et d'IRM en curietherapie prostatique. Interet pour l'evaluation therapeutique.
30. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology.* 2002;224(1):203-10. Epub 2002/07/02.

31. Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Olpin JD, Wu L, Yeh BM, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(4):1079-83. Epub 2004/09/24.
32. Ocak I, Bernardo M, Metzger G, Barrett T, Pinto P, Albert PS, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of prostate cancer at 3 T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(4):849. Epub 2007/09/22.
33. Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis--correlation with biopsy and histopathology. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24(1):108-13. Epub 2006/06/13.
34. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology.* 1999;213(2):473-80. Epub 1999/11/07.
35. Hacker A, Jeschke S, Leeb K, Prammer K, Ziegerhofer J, Segal W, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol.* 2006;176(5):2014-8; discussion 8-9. Epub 2006/10/31.
36. Peneau M, Villers A, Molinie V, Theis D, Soulie M. [Indications for pelvic lymphadenectomy in clinically localized prostate cancer]. *Prog Urol.* 2004;14(3):287-94. Epub 2004/09/18. Indications de la lymphadenectomie ilio-obturatrice dans le cancer de la prostate cliniquement localise.
37. Narayan P, Fournier G, Gajendran V, Leidich R, Lo R, Wolf JS, Jr., et al. Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology.* 1994;44(4):519-24. Epub 1994/10/01.
38. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2002;95(5):1016-21. Epub 2002/09/05.
39. Oesterling JE. Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implications. *Urol Clin North Am.* 1993;20(4):705-11. Epub 1993/11/01.
40. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol.* 1999;35(3):223-7. Epub 1999/03/11.
41. Hricak H, Schoder H, Pucar D, Lis E, Eberhardt SC, Onyebuchi CN, et al. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol.* 2003;30(5):616-34. Epub 2003/10/23.
42. Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R, Bruegel M, Gauger L, Reiser MF. Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23(1):123-9. Epub 1999/03/02.
43. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d'Othee BJ, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3281-7. Epub 2007/08/01.
44. Hofer C, Kubler H, Hartung R, Breul J, Avril N. Diagnosis and monitoring of urological tumors using positron emission tomography. *Eur Urol.* 2001;40(5):481-7. Epub 2001/12/26.
45. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with

prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int*. 2003;70(4):311-5. Epub 2003/05/13.

46. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, Karthaus HF, van Leenders GJ, van Balken B, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;44(1):8-15; discussion -6. Epub 2003/06/20.

47. van Gils MP, Hessels D, van Hooij O, Jannink SA, Peelen WP, Hanssen SL, et al. The time-resolved fluorescence-based PCA3 test on urinary sediments after digital rectal examination; a Dutch multicenter validation of the diagnostic performance. *Clin Cancer Res*. 2007;13(3):939-43. Epub 2007/02/10.

48. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology*. 2007;69(3):532-5. Epub 2007/03/27.

49. Eschmann SM, Pfannenbergs AC, Rieger A, Aschoff P, Muller M, Paulsen F, et al. Comparison of 11C-choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer. *Nuklearmedizin*. 2007;46(5):161-8; quiz N47-8. Epub 2007/10/17.

50. de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;44(1):32-8; discussion 8-9. Epub 2003/06/20.

51. Rinnab L, Simon J, Hautmann RE, Cronauer MV, Hohl K, Buck AK, et al. [(11)C]choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2009;27(5):619-25. Epub 2009/02/24.

52. Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN. Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-fluorocholine PET. *J Nucl Med*. 2006;47(2):262-9. Epub 2006/02/04.

53. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, Pirro V, Douroukas A, Pupi A, et al. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med*. 2008;113(6):895-904. Epub 2008/04/17.

54. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2491-9. Epub 2003/06/20.

55. Lange PH. PROSTASCINT scan for staging prostate cancer. *Urology*. 2001;57(3):402-6. Epub 2001/03/15.

56. L.H. S, M. G, C. W. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th Edition. Wiley-Blackwell. 2009:243-8.

57. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74. Epub 1998/09/28.

58. Ouzzane A, Koenig P, Ballereau C, Zini L, Ghoneim T, Maladry F, et al. [Oncologic outcomes after radical prostatectomy: French validation of the D'Amico risk group classification]. *Prog Urol*. 2010;20(13):1206-12. Epub 2010/12/07. Resultats carcinologiques apres prostatectomie totale pour cancer: validation francaise de la classification de D'Amico.

59. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*. 2001;28(3):555-65. Epub 2001/10/10.

60. Patel DA, Presti JC, Jr., McNeal JE, Gill H, Brooks JD, King CR. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6157-62. Epub 2005/09/02.

61. Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;52(3):696-701. Epub 2007/04/07.
62. Freedland SJ, Terris MK, Csathy GS, Kane CJ, Amling CL, Presti JC, Jr., et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2215-20. Epub 2004/05/06.
63. Karakiewicz PI, Eastham JA, Graefen M, Cagiannos I, Stricker PD, Klein E, et al. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients. *Urology.* 2005;66(6):1245-50. Epub 2005/12/20.
64. Cohen RJ, Glezerson G, Haffejee Z. Neuro-endocrine cells--a new prognostic parameter in prostate cancer. *Br J Urol.* 1991;68(3):258-62. Epub 1991/09/01.
65. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(5):1591-5. Epub 2000/10/12.
66. Kattan MW, Yu C, Salomon L, Vora K, Touijer K, Guillonneau B. Development and validation of preoperative nomogram for disease recurrence within 5 years after laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2011;77(2):396-401. Epub 2010/10/26.
67. Staerman F, Peyromaure M, Irani J, Gaschignard N, Mottet N, Soulie M, et al. [Active surveillance for localized prostate cancer]. *Prog Urol.* 2011;21(7):448-54. Epub 2011/06/23. Place de la surveillance active dans le cancer de la prostate a faible risque de progression.
68. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009;55(5):1037-63. Epub 2009/02/03.
69. Bianco FJ, Jr., Riedel ER, Begg CB, Kattan MW, Scardino PT. Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters. *J Urol.* 2005;173(6):2099-103. Epub 2005/05/10.
70. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, et al. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies--experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol.* 2006;50(6):1278-82; discussion 83-4. Epub 2006/07/19.
71. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007;52(1):29-37. Epub 2007/04/24.
72. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006;49(6):1019-26; discussion 26-7. Epub 2006/03/15.
73. Wagner M, Sokoloff M, Daneshmand S. The role of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer--therapeutic? *J Urol.* 2008;179(2):408-13. Epub 2007/12/14.
74. Tewari A, Srivasatava A, Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int.* 2003;92(3):205-10. Epub 2003/07/31.
75. Joseph JV, Vicente I, Madeb R, Erturk E, Patel HR. Robot-assisted vs pure laparoscopic radical prostatectomy: are there any differences? *BJU Int.* 2005;96(1):39-42. Epub 2005/06/21.
76. Marien TP, Lepor H. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? *BJU Int.* 2008;102(11):1581-4. Epub 2008/09/24.

77. Gravina GL, Festuccia C, Galatioto GP, Muzi P, Angelucci A, Ronchi P, et al. Surgical and biologic outcomes after neoadjuvant bicalutamide treatment in prostate cancer. *Urology*. 2007;70(4):728-33. Epub 2007/11/10.
78. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2002;90(6):561-6. Epub 2002/09/17.
79. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2000;38(6):706-13. Epub 2000/12/09.
80. Fourcade RO, Richaud P, Coloby P, Malavaud B. [Role of 150 mg bicalutamide in the treatment of prostate cancer: 3rd analysis of the EPC (early prostate cancer) program]. *Prog Urol*. 2007;17(4 Suppl 1):891-910. Epub 2007/07/27. Place du bicalutamide 150 mg dans le traitement du cancer de la prostate: 3eme analyse du programme EPC (early prostate cancer).
81. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):472-9. Epub 2006/06/06.
82. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):100-5. Epub 2008/12/03.
83. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296(19):2329-35. Epub 2006/11/16.
84. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366(9485):572-8. Epub 2005/08/16.
85. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-62. Epub 2009/01/27.
86. Steenbakkers RJ, Duppen JC, Betgen A, Lotz HT, Remeijer P, Fitton I, et al. Impact of knee support and shape of tabletop on rectum and prostate position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(5):1364-72. Epub 2004/12/14.
87. Hodapp N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(1):97-9. Epub 2012/01/12. Der ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT).
88. Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2006;79(3):259-69. Epub 2006/06/27.
89. Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, Lyass O, Happersett L, Ling CC, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1999;50(2):225-34. Epub 1999/06/15.
90. Chao KK, Goldstein NS, Yan D, Vargas CE, Ghilezan MI, Korman HJ, et al. Clinicopathologic analysis of extracapsular extension in prostate cancer: should the clinical target volume be expanded posterolaterally to account for microscopic extension? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):999-1007. Epub 2006/06/06.

91. Kestin L, Goldstein N, Vicini F, Yan D, Korman H, Martinez A. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):686-97. Epub 2002/10/16.
92. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):646-55. Epub 2007/05/29.
93. Roach M, 3rd, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(1):33-7. Epub 1994/01/01.
94. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.* 1997;277(18):1445-51. Epub 1997/05/14.
95. [Handbook of external radiation therapy procedures 2007]. *Cancer Radiother.* 2008;12(3-4):143-313. Epub 2008/06/14. Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.
96. Logue JP, Sharrock CL, Cowan RA, Read G, Marrs J, Mott D. Clinical variability of target volume description in conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(4):929-31. Epub 1998/07/04.
97. Algan O, Hanks GE, Shaer AH. Localization of the prostatic apex for radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(4):925-30. Epub 1995/11/01.
98. Wilder RB, Fone PD, Rademacher DE, Jones CD, Roach M, 3rd, Earle JD, et al. Localization of the prostatic apex for radiotherapy treatment planning using urethroscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(4):737-41. Epub 1997/07/01.
99. Malone S, Donker R, Dahrouge S, Eapen L, Aref I, Perry G, et al. Treatment planning aids in prostate cancer: friend or foe? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):49-55. Epub 2001/08/23.
100. Rasch C, Barillot I, Remeijer P, Touw A, van Herk M, Lebesque JV. Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(1):57-66. Epub 1999/02/16.
101. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem WR, De Wagter C, De Naeyer B, De Neve W. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(3):639-48. Epub 2000/06/06.
102. Roach M, 3rd, Faillace-Akazawa P, Malfatti C, Holland J, Hricak H. Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(5):1011-8. Epub 1996/07/15.
103. Chavaudra J, Bridier A. [Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62]. *Cancer Radiother.* 2001;5(5):472-8. Epub 2001/11/22. Definition des volumes en radiothérapie externe: rapports ICRU 50 et 62.
104. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):1990-6. Epub 2006/05/02.
105. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results

from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):475-87. Epub 2007/05/08.

106. Chung HT, Xia P, Chan LW, Park-Somers E, Roach M, 3rd. Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(1):53-60. Epub 2008/05/27.

107. De Crevoisier R DL, , Bonnen MO. Quantification and volumetric change and internal organ motion during radiotherapy for prostate carcinoma using an integrated CT/linear accelerator system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004(60):227-8.

108. Ten Haken RK, Forman JD, Heimbürger DK, Gerhardsson A, McShan DL, Perez-Tamayo C, et al. Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(6):1317-24. Epub 1991/06/01.

109. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):965-73. Epub 2005/07/02.

110. Roach M, 3rd. Commentary on increased risk of biochemical and local failure in patients with a distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):949-50. Epub 2005/07/02.

111. Wachter S, Gerstner N, Dorner D, Goldner G, Colotto A, Wambersie A, et al. The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):91-100. Epub 2002/01/05.

112. van Lin EN, Hoffmann AL, van Kollenburg P, Leer JW, Visser AG. Rectal wall sparing effect of three different endorectal balloons in 3D conformal and IMRT prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):565-76. Epub 2005/09/20.

113. Sanghani MV, Ching J, Schultz D, Cormack R, Loffredo M, McMahon E, et al. Impact on rectal dose from the use of a prostate immobilization and rectal localization device for patients receiving dose escalated 3D conformal radiation therapy. *Urol Oncol.* 2004;22(3):165-8. Epub 2004/07/24.

114. Teh BS, Dong L, McGary JE, Mai WY, Grant W, 3rd, Butler EB. Rectal wall sparing by dosimetric effect of rectal balloon used during intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer. *Med Dosim.* 2005;30(1):25-30. Epub 2005/03/08.

115. Kagawa K MM, Hishikawa Y. Immobilization and dose-sparing effects of a rectal balloon in conformal proton radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002(54):184.

116. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Lopes L, Nissen K, O'Farrell DA, et al. A practical method to achieve prostate gland immobilization and target verification for daily treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(5):1431-6. Epub 2001/12/01.

117. Smitsmans MH, de Bois J, Sonke JJ, Betgen A, Zijp LJ, Jaffray DA, et al. Automatic prostate localization on cone-beam CT scans for high precision image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):975-84. Epub 2005/10/29.

118. Song WY, Chiu B, Bauman GS, Lock M, Rodrigues G, Ash R, et al. Prostate contouring uncertainty in megavoltage computed tomography images acquired with a helical tomotherapy unit during image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):595-607. Epub 2006/05/13.

119. Pouliot J, Morin O, Aubin M, Aubry JF, Chen J, Speight J, et al. [Megavoltage cone-beam CT: Recent developments and clinical applications]. *Cancer Radiother.* 2006;10(5):258-

68. Epub 2006/07/25. Megavoltage cone-beam CT: recents developpements et applications cliniques pour la radiotherapie conformationnelle avec modulation d'intensite.
120. Oelfke U, Tucking T, Nill S, Seeber A, Hesse B, Huber P, et al. Linac-integrated kV-cone beam CT: technical features and first applications. *Med Dosim.* 2006;31(1):62-70. Epub 2006/03/23.
121. Sorcini B, Tilikidis A. Clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform). *Cancer Radiother.* 2006;10(5):252-7. Epub 2006/08/04.
122. Thilmann C, Nill S, Tucking T, Hoss A, Hesse B, Dietrich L, et al. Correction of patient positioning errors based on in-line cone beam CTs: clinical implementation and first experiences. *Radiat Oncol.* 2006;1:16. Epub 2006/05/26.
123. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, Rosewall T, Sharpe MB, Siewerdsen JH, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):942-53. Epub 2007/02/13.
124. Owen R, Kron T, Foroudi F, Milner A, Cox J, Duchesne G, et al. Comparison of CT on rails with electronic portal imaging for positioning of prostate cancer patients with implanted fiducial markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):906-12. Epub 2009/06/02.
125. Kupelian PA, Willoughby TR, Meeks SL, Forbes A, Wagner T, Maach M, et al. Intraprostatic fiducials for localization of the prostate gland: monitoring intermarker distances during radiation therapy to test for marker stability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(5):1291-6. Epub 2005/07/21.
126. Litzenberg D, Dawson LA, Sandler H, Sanda MG, McShan DL, Ten Haken RK, et al. Daily prostate targeting using implanted radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(3):699-703. Epub 2002/02/19.
127. Schallenkamp JM, Herman MG, Kruse JJ, Pisansky TM. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):800-11. Epub 2005/10/04.
128. Alasti H, Petric MP, Catton CN, Warde PR. Portal imaging for evaluation of daily on-line setup errors and off-line organ motion during conformal irradiation of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(3):869-84. Epub 2001/02/15.
129. Wu J, Haycocks T, Alasti H, Ottewell G, Middlemiss N, Abdolell M, et al. Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre setup verification and implanted prostate markers. *Radiother Oncol.* 2001;61(2):127-33. Epub 2001/11/03.
130. Tinger A, Michalski JM, Cheng A, Low DA, Zhu R, Bosch WR, et al. A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):213-21. Epub 1998/09/25.
131. Millender LE, Aubin M, Pouliot J, Shinohara K, Roach M, 3rd. Daily electronic portal imaging for morbidly obese men undergoing radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(1):6-10. Epub 2004/04/20.
132. Poggi MM, Gant DA, Sewchand W, Warlick WB. Marker seed migration in prostate localization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(5):1248-51. Epub 2003/07/23.
133. Pouliot J, Aubin M, Langen KM, Liu YM, Pickett B, Shinohara K, et al. (Non)-migration of radiopaque markers used for on-line localization of the prostate with an electronic portal imaging device. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):862-6. Epub 2003/06/06.
134. Ullman KL, Ning H, Susil RC, Ayele A, Jocelyn L, Havelos J, et al. Intra- and inter-radiation therapist reproducibility of daily isocenter verification using prostatic fiducial markers. *Radiat Oncol.* 2006;1:2. Epub 2006/05/26.

135. King CR, Lehmann J, Adler JR, Hai J. CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility. *Technol Cancer Res Treat.* 2003;2(1):25-30. Epub 2003/03/11.
136. van Lin EN, Futterer JJ, Heijmink SW, van der Vicht LP, Hoffmann AL, van Kollenburg P, et al. IMRT boost dose planning on dominant intraprostatic lesions: gold marker-based three-dimensional fusion of CT with dynamic contrast-enhanced and 1H-spectroscopic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(1):291-303. Epub 2006/04/19.
137. Willoughby TR, Kupelian PA, Pouliot J, Shinohara K, Aubin M, Roach M, 3rd, et al. Target localization and real-time tracking using the Calypso 4D localization system in patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):528-34. Epub 2006/05/13.
138. Verellen D, Soete G, Linthout N, Tournel K, Storme G. Optimal control of set-up margins and internal margins for intra- and extracranial radiotherapy using stereoscopic kilovoltage imaging. *Cancer Radiother.* 2006;10(5):235-44. Epub 2006/07/21.
139. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer.* 2004;40(11):1674-81. Epub 2004/07/15.
140. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-9. Epub 2008/03/04.
141. Abdel-Wahab M, Reis IM, Wu J, Duncan R. Second primary cancer risk of radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: an analysis of SEER data. *Urology.* 2009;74(4):866-71. Epub 2009/07/25.
142. Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology.* 2008;71(4):723-7. Epub 2008/04/05.
143. Nurani R, Wallner K, Merrick G, Virgin J, Orio P, True LD. Optimized prostate brachytherapy minimizes the prognostic impact of percent of biopsy cores involved with adenocarcinoma. *J Urol.* 2007;178(5):1968-73; discussion 73. Epub 2007/09/18.
144. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Jurgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(5):1433-8. Epub 2009/06/23.
145. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):349-54. Epub 2009/05/27.
146. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Fishedick K, Schaar S, Borchers H, et al. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2010;96(1):25-9. Epub 2010/03/17.
147. Dosoretz AM, Chen MH, Salenius SA, Ross RH, Dosoretz DE, Katin MJ, et al. Mortality in men with localized prostate cancer treated with brachytherapy with or without neoadjuvant hormone therapy. *Cancer.* 2010;116(4):837-42. Epub 2010/01/07.
148. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int.* 2008;101(10):1205-13. Epub 2008/03/08.

149. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, et al. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol.* 2010;58(4):559-66. Epub 2010/07/14.
150. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;53(6):1194-201. Epub 2007/11/13.
151. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;55(3):640-7. Epub 2008/05/30.
152. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD005010. Epub 2007/07/20.
153. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol.* 2006;50(5):927-34; discussion 34. Epub 2006/09/15.
154. Huang WC, Lee CL, Eastham JA. Locally ablative therapies for primary radiation failures: a review and critical assessment of the efficacy. *Curr Urol Rep.* 2007;8(3):217-23. Epub 2007/04/27.
155. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer.* 2007;110(7):1417-28. Epub 2007/08/19.
156. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008;53(5):941-9. Epub 2008/01/15.
157. Hurkmans CW, Remeijer P, Lebesque JV, Mijnheer BJ. Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice. *Radiother Oncol.* 2001;58(2):105-20. Epub 2001/02/13.
158. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(4):1121-35. Epub 2000/06/23.
159. de Crevoisier R, Lagrange JL, Messai T, M'Barek B, Lefkopoulos D. [Prostate localization systems for prostate radiotherapy]. *Cancer Radiother.* 2006;10(6-7):394-401. Epub 2006/10/13. Dispositifs de repositionnement prostatique sous l'accélérateur linéaire.
160. Chung PW, Haycocks T, Brown T, Cambridge Z, Kelly V, Alasti H, et al. On-line aSi portal imaging of implanted fiducial markers for the reduction of interfraction error during conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(1):329-34. Epub 2004/09/01.
161. van der Heide UA, Kotte AN, Dehdar H, Hofman P, Lagenijk JJ, van Vulpen M. Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2007;82(1):38-45. Epub 2006/12/05.
162. Balter JM, Sandler HM, Lam K, Bree RL, Lichter AS, ten Haken RK. Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(1):113-8. Epub 1995/01/01.
163. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol.* 1995;37(1):35-42. Epub 1995/10/01.
164. Schild SE, Casale HE, Bellefontaine LP. Movements of the prostate due to rectal and bladder distension: implications for radiotherapy. *Med Dosim.* 1993;18(1):13-5. Epub 1993/01/01.

165. Melian E, Mageras GS, Fuks Z, Leibel SA, Niehaus A, Lorant H, et al. Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(1):73-81. Epub 1997/04/01.
166. Antolak JA, Rosen, II, Childress CH, Zagars GK, Pollack A. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(3):661-72. Epub 1998/11/07.
167. Roach M, 3rd, Faillace-Akazawa P, Malfatti C. Prostate volumes and organ movement defined by serial computerized tomographic scans during three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiat Oncol Investig.* 1997;5(4):187-94. Epub 1997/01/01.
168. Vigneault E, Pouliot J, Laverdiere J, Roy J, Dorion M. Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: a clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(1):205-12. Epub 1997/01/01.
169. Stroom JC, Koper PC, Korevaar GA, van Os M, Janssen M, de Boer HC, et al. Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. *Radiother Oncol.* 1999;51(3):237-48. Epub 1999/08/06.
170. Stroom JC, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):905-19. Epub 1999/03/31.
171. Nederveen AJ, Dehnad H, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P, Legendijk JJ. Comparison of megavoltage position verification for prostate irradiation based on bony anatomy and implanted fiducials. *Radiother Oncol.* 2003;68(1):81-8. Epub 2003/07/30.
172. McNair HA, Hansen VN, Parker CC, Evans PM, Norman A, Miles E, et al. A comparison of the use of bony anatomy and internal markers for offline verification and an evaluation of the potential benefit of online and offline verification protocols for prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):41-50. Epub 2007/11/13.
173. Greer PB, Dahl K, Ebert MA, White M, Wratten C, Ostwald P, et al. Assessment of a daily online implanted fiducial marker-guided prostate radiotherapy process. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52(5):517-24. Epub 2008/11/27.
174. Adamson J, Wu Q, Yan D. Dosimetric effect of intrafraction motion and residual setup error for hypofractionated prostate intensity-modulated radiotherapy with online cone beam computed tomography image guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(2):453-61. Epub 2010/07/22.
175. Oldham M, Letourneau D, Watt L, Hugo G, Yan D, Lockman D, et al. Cone-beam-CT guided radiation therapy: A model for on-line application. *Radiother Oncol.* 2005;75(3):271-8. Epub 2005/05/14.
176. Islam MK, Purdie TG, Norrlinger BD, Alasti H, Moseley DJ, Sharpe MB, et al. Patient dose from kilovoltage cone beam computed tomography imaging in radiation therapy. *Med Phys.* 2006;33(6):1573-82. Epub 2006/07/29.
177. Meeks SL, Harmon JF, Jr., Langen KM, Willoughby TR, Wagner TH, Kupelian PA. Performance characterization of megavoltage computed tomography imaging on a helical tomotherapy unit. *Med Phys.* 2005;32(8):2673-81. Epub 2005/10/01.
178. Pouliot J, Bani-Hashemi A, Chen J, Svatos M, Ghelmansarai F, Mitschke M, et al. Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(2):552-60. Epub 2005/03/02.

Sommaire

INTRODUCTION.....	6
LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALISE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	8
I. EPIDEMIOLOGIE	17
II. DEPISTAGE.....	19
III. FACTEURS DE RISQUE.....	21
IV. ANATOMIE	23
V. METHODES DIAGNOSTIQUES.....	26
A. SUSPICION DIAGNOSTIQUE	26
1) Le toucher rectal	26
2) Le PSA	27
B. DIAGNOSTIC DE CERTITUDE.....	28
1) Biopsies prostatiques.....	28
2) Copeaux prostatiques	29
VI. PHYSIOPATHOLOGIE-ANATOMOPATHOLOGIE	30
A. PHYSIOPATHOLOGIE	30
B. ANATOMOPATHOLOGIE.....	30
VII. BILAN D'EXTENSION	31
A. LOCO-REGIONAL.....	31

1) Le toucher rectal	31
2) L'échoendoscopie transrectale.....	31
3) La tomodensitométrie (TDM).....	31
4) Imagerie par résonance magnétique (IRM)	32
a/ L'IRM dynamique.....	34
b/ L'IRM avec spectroscopie prostatique ou spectro-IRM	35
c/ L'IRM de diffusion	36
5) TEP (Tomographie par émission de positons) couplée au scanner.....	37
6) Biopsies et lymphadénectomie	37
B. A DISTANCE	38
1) La scintigraphie osseuse.....	38
2) L'IRM.....	38
3) Autres imageries	39
VIII. AUTRES TECHNIQUES EN VOIE DE DEVELOPPEMENT	39
A. PCA3 (PROSTATE CANCER ANTIGEN 3)	39
B. TEP-TDM A LA CHOLINE.....	40
C. LA LYMPHO-IRM AVEC INJECTION INTRAVEINEUSE DE PARTICULES DE FER (OU « UPSIO » ULTRASMALL SUPERPARAMAGNETIC IRON OXIDE).....	41
D. L'IMMUNOSCINTIGRAPHIE (PROTASCINT®).....	42
IX. CLASSIFICATION ET FACTEURS PRONOSTIQUES	42
A. CLASSIFICATION TNM CLINIQUE	42
B. CLASSIFICATION POST PROSTATECTOMIE.....	44
1) Classification TNM pathologique : pTNM	44
2) Reliquat tumoral post-opératoire	45
C. CLASSIFICATION D'AMICO (57).....	45
D. AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES.....	46

1)	Cliniques et radiologiques	46
2)	Biologiques	46
3)	Anatomopathologiques.....	46
4)	Autres classifications.....	46
X.	MODALITES THERAPEUTIQUES DANS LE CANCER PROSTATIQUE LOCALISE ..	47
A.	LA SURVEILLANCE.....	47
1)	L'abstention-surveillance (watchful waiting).....	47
2)	La surveillance active	47
B.	LA PROSTATECTOMIE TOTALE	48
1)	Technique	48
2)	Curage ganglionnaire	48
3)	Complications	49
4)	Traitement hormonal néo-adjuvant.....	49
5)	L'hormonothérapie adjuvante	50
6)	La radiothérapie adjuvante	50
C.	LA RADIOTHERAPIE EXTERNE.....	51
1)	Introduction.....	51
2)	Historique	51
3)	Préparation du traitement	53
a/	Centrage	53
b/	Contourage.....	54
c/	Balistique et dosimétrie	58
4)	Détermination de la dose.....	59
5)	Déroulement du traitement	61
a/	Techniques et procédures de vérification du positionnement sur la table de traitement.....	61
b/	IGRT (Image-Guided Radiation Therapy).....	62
1/	<i>Le ballonnet intra rectal.....</i>	<i>64</i>
2/	<i>Systèmes échographiques.....</i>	<i>64</i>

3/ Scannographe sur rails combiné à l'accélérateur	65
4/ Tomographie à faisceau conique avec des rayons X (RX) de haute énergie (en mégavolt = MV) ou basse énergie (kilovolt = kV), appelée Cone Beam Computed Tomography (CBCT)	66
5/ Marqueurs radio-opaques intraprostatiques	68
6/ Autres systèmes	71
6a) Système de détection électromagnétique	71
6b) Tomothérapie	71
6c) Système de suivi infrarouge en temps réel	72
c/ Les séances d'irradiation	72
6) Toxicités aiguës et tardives	73
D. CURIETHERAPIE.....	75
E. HIFU ET CRYOTHERAPIE.....	76
1) HIFU (High Intensity Focused Ultrasound ou Ultra-sons Focalisés à Haute Intensité en français, Ablatherm®).....	76
2) Cryothérapie	77
F. HORMONOTHERAPIE.....	77
TECHNIQUE DES GRAINS D'OR INTRA PROSTATIQUES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALISE SERIE LIMOUGEAUDE.....	78
I. INTRODUCTION.....	79
II. MATERIELS ET METHODES	80
A. POPULATION ETUDIEE.....	80
B. MISE EN PLACE DES GRAINS D'OR	80
C. DEROULEMENT GLOBAL DU TRAITEMENT DE RADIOTHERAPIE.....	81
D. REALISATION DES IMAGES DE REFERENCES.....	84
E. PARAMETRES ETUDIES ET METHODE STATISTIQUE.....	85

III. RESULTATS.....	86
A. LES GRAINS D'OR.....	86
B. RECALAGE GRAINS D'OR VERSUS REPERES OSSEUX	86
1) Déplacement longitudinal (supéro-inférieur ou tête-pieds)	86
2) Déplacement latéral (droite-gauche).....	87
3) Déplacement vertical (antéro-postérieur ou hauteur de table)	88
C. DECALAGE ENTRE IMAGES 2D ET CBCT AVEC RECALAGE SUR GRAINS D'OR...89	
1) Déplacement longitudinal (supéro-inférieur ou tête-pieds)	89
2) Déplacement latéral (droite-gauche).....	90
3) Déplacement vertical (antéro-postérieur ou hauteur de table)	91
IV. DISCUSSION	92
A. DEPLACEMENT PROSTATIQUE EN COURS DE RADIOTHERAPIE : REVUE DE LA LITTERATURE	92
B. RECALAGE SUR GRAINS D'OR VERSUS RECALAGE SUR REPERES OSSEUX.....	96
C. INTERET DU CBCT LORS DE LA PRESENCE DE GRAINS D'OR INTRAPROSTATIQUES	98
V. CONCLUSION.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	100
SERMENT D'HIPPOCRATE	119

ABREVIATIONS

- AFU : Association Française d'Urologie
- aLHRH : Agoniste de LHRH
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- AP : Antéro-Postérieur
- ARNm : Acide Ribonucléique messenger
- AUC : Area Under the Curve
- BAT : B-mode Acquisition and Targeting Transabdominal system
- 2D : Bidimensionnel
- BRCA1 : Breast Cancer 1
- BRCA2 : Breast Cancer 2
- CA125 : Carbohyrate Antigen 125
- CBCT : Cone Beam Computed Tomography
- CC : Choline + Créatine
- CGy : Centigray
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- Ci : Citrate
- Cm : Centimètre
- CTV : Clinical Target Volume
- DGRT : Dose Guided Radiation Therapy
- 18-FDG : 18-Fluorodéoxyglucose
- 18F-fluorocholine : Fluorocholine marquée au fluor 18
- DG : Droite-Gauche
- DRR : Digitally Reconstructed Radiograph
- DS : Déviation Standard
- EA : Erreur Aléatoire
- EORTC : European Organisation for Research and treatment of Cancer
- ES : Erreur Systématique
- FSE : Fast Spin Echo
- Gy : Gray
- GTV : Gross Tumor Volume
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate
- HIFU : High Intensity Focused Ultrasound
- HR : Hazard Ratio
- IC : Intervalle de Confiance
- ICRU : International Commission on Radiation Units
- IGRT : Image-Guided Radiation Therapy

- IMRT : Intensity-Modulated Radiation Therapy
- InVS : Institut de Veille Sanitaire
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- kV : Kilovolt
- LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone
- MeV : Méga électron-Volt
- MV : Mégavolt
- NSE : Neurone Specific Enolase
- OAR : Organes à Risque
- PCA3 : Prostate Cancer Antigen 3
- PET : Positron Emission Tomography
- PSA : Prostate Specific Antigen
- PTV : Previsional Target Volume
- RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
- RC3D : Radiothérapie Conformationnelle Tridimensionnelle
- RR : Risque Relatif
- RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
- RTUP : Résection Trans-Urétrale de Prostate
- RX : Rayons X
- SI : Supéro-Inférieur
- SSP : Survie Sans Progression
- TDM : Tomodensitométrie
- 3D : tridimensionnel
- TEP : Tomographie par Emission de Positons
- TMA : Transcription Mediated Amplification
- TPS : Treatment Planning System
- TR : Toucher Rectal
- UM : Unité Moniteur
- UPSIO : Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide
- VPN : Valeur Prédictive Négative
- VPP : Valeur Prédictive Positive

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2012

THESE N°

**Mise en place de grains d'or intra-prostatiques avant
radiothérapie externe dans le cadre de cancers de la
prostate localisés
Evaluation d'une technique de contrôle du positionnement
sur table de traitement**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2012

PAR

NEGRIER Franck

Né le 26 Octobre 1982 à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Pr CLAVERE.....Président
Pr DESCAZAUD.....Juge
Pr DUMAS.....Juge
Pr MONTEIL.....Juge
Dr LANOE.....Membre invité
Dr ROUX-PALOBARD.....Membre invité

Mise en place de grains d'or intra-prostatiques avant radiothérapie externe dans le cadre de cancers de la prostate localisés. Evaluation d'une technique de contrôle du positionnement sur table de traitement

Résumé :

Introduction: Nous avons évalué dans notre étude l'apport d'un protocole de recalage sur grains d'or intraprostatiques par rapport à un recalage sur repères osseux dans le cadre d'une radiothérapie externe prostatique. Nous avons également évalué l'intérêt de réaliser une imagerie volumétrique pour aider le repositionnement dans ces conditions.

Matériel et Méthode: Nous avons réalisé chez 16 patients atteints d'un cancer localisé de la prostate une imagerie embarquée en kilovolt (kV) quotidienne sur 439 fractions ainsi que 86 CBCT (cone-beam computed tomography). Chaque patient avait bénéficié d'une implantation de 3 grains d'or intraprostatiques. Les valeurs moyennes et les déviations standards (DS) ont été calculées entre les recalages sur l'os et sur les grains d'or puis entre les images kV et les CBCT ainsi que les coefficients de corrélation de Pearson.

Résultats: A part 1 des 16 patients qui a perdu 1 de ses 3 grains d'or pendant son traitement, aucune migration de grains d'or n'a été déplorée. Les décalages de table moyens entre les recalages osseux et sur grains d'or étaient de 2.23 mm (DS de 1.82 mm) dans le sens antéro-postérieur (AP), de 0.73mm (DS de 0.89 mm) dans le sens droite-gauche (DG) et de 2.36 mm (DS de 1.79 mm) dans le sens supéro-inférieure (SI). Les coefficients de corrélation de Pearson étaient de 0.71 en AP, 0.94 en DG et 0.67 en SI. Concernant l'écart entre les images kV et les CBCT les coefficients de corrélation de Pearson étaient de 0.91 en AP, 0.91 en DG et 0.87 en SI.

Conclusion: Les décalages non négligeables entre l'os et les grains d'or intraprostatiques nous suggèrent l'existence d'une mobilité prostatique et donc le gain en précision qu'apporte un recalage « on-line » dans notre service. Le recalage sur CBCT ne modifie que très modérément le positionnement par rapport au recalage sur images kV, ce dernier étant beaucoup moins lourd à réaliser.

Abstract :

Purpose: The aim of this work was to assess the input of the use of image verification based on three intraprostatic gold markers versus bony anatomy in prostate radiation therapy. We also measure the agreement between orthogonal kilovoltage (kV) imaging and cone-beam computed tomography (CBCT) in this case.

Methods and Materials: We analysed orthogonal kV images of 439 fractions 86 CBCT from 23 patients with localized prostate cancer. In all patients three intraprostatic gold markers were implanted. Means and standard deviations (SD) of table shifts were calculated between bony anatomy and fiducial markers positioning first and in a secondary analysis between orthogonal kV imaging and CBCT. The Pearson coefficient of correlation was also calculated.

Results: Only one of the sixteen patients had lost a gold marker during the treatment and no migration was deplored. The means shifts between bony anatomy and fiducial markers positioning was 2.23 mm (1.82 mm of SD) in the anterior-posterior (AP) direction, 0.73 mm (0.89 mm of SD) in the lateral direction (LR) and 2.36 mm (1.79 mm of SD) in the cranio-caudal (CC) direction. The Pearson coefficient of correlation was 0.71, 0.94 and 0.67 in the AP, LR and CC direction respectively. In the case of table shifts with orthogonal kV and CBCT the Pearson coefficient of correlation was 0.91, 0.91 and 0.87 respectively.

Conclusion: The shifts between image verification based on three intraprostatic gold markers versus bony anatomy suggest us a real mobility of the prostate and the potential benefits of an "on-line" correction in our practice. CBCT-guidance is more restricting and seems not to differ from orthogonal kV imaging.

Mots clés : cancer prostatique - marqueurs intraprostatiques - grains d'or - IGRT - CBCT - imagerie embarquée.

Adresse de l'UFR : Faculté de Médecine de Limoges
2 rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES Cedex