



HAL
open science

Radiothérapie guidée par IRM pour la réirradiation des récidives pelviennes de cancer de prostate: résultats à l'Institut du Cancer de Montpellier

Jérémy Cottet-Moine

► To cite this version:

Jérémy Cottet-Moine. Radiothérapie guidée par IRM pour la réirradiation des récidives pelviennes de cancer de prostate: résultats à l'Institut du Cancer de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03462267

HAL Id: dumas-03462267

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03462267>

Submitted on 1 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jérémy COTTET-MOINE

Le 4 novembre 2021

**Radiothérapie guidée par IRM pour la réirradiation des récurrences
pelviennes de cancer de prostate : résultats à l'Institut du Cancer de
Montpellier**

Directeur de thèse : Dr Morgan MICHALET

JURY

Président : Pr David AZRIA, oncologie radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier

Assesseurs :

Pr Rodolphe THURET, chirurgie urologique au CHU de Montpellier

Dr Emmanuel DESHAYES, médecine nucléaire, Institut du Cancer de Montpellier

Dr Morgan MICHALET, oncologie radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier

Pr Jean-Michel HANNOUN-LEVI, oncologie radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne, Nice

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Jérémy COTTET-MOINE

Le 4 novembre 2021

**Radiothérapie guidée par IRM pour la réirradiation des récurrences
pelviennes de cancer de prostate : résultats à l'Institut du Cancer de
Montpellier**

Directeur de thèse : Dr Morgan MICHALET

JURY

Président : Pr David AZRIA, oncologie radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier

Assesseurs :

Pr Rodolphe THURET, chirurgie urologique au CHU de Montpellier

Dr Emmanuel DESHAYES, médecine nucléaire, Institut du Cancer de Montpellier

Dr Morgan MICHALET, oncologie radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier

Pr Jean-Michel HANNOUN-LEVI, oncologie radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne, Nice

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELLISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUI TER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON Bernard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISI ER Jean Pierre

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Émérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DELA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropical
DEMOLY Pascal	Pneumologie Addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stefan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, urologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent LONJON Nicolas	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Neurochirurgie
LUKAS Cédric	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Rhumatologie
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Radiologie et imagerie médicale
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PARIS Françoise	Chirurgie viscérale et digestive
PELLESTOR Franck	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PEREZ MARTIN Antonia	Histologie, embryologie et cytogénétique
POUDEROUX Philippe	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire) Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Édouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)
VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe
AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel
GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<u>MCU-PH de 2^{ème} classe</u>	
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DESHAYES Emmanuel	Médecine Nucléaire
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrup	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUROUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

Remerciements

A mes maîtres et membres du jury

Au président du Jury et coordinateur de DES : le **Pr David AZRIA**

Merci pour votre soutien en cette fin d'internat. Merci d'avoir apporté tant de technicités au service de radiothérapie de l'ICM au cours de mes études. C'est un véritable plaisir de travailler sur les nouveaux appareils de radiothérapie adaptative à intelligence artificielle embarquée. Vous êtes un véritable visionnaire et c'est une qualité de chef de service remarquable.

A mon directeur de thèse : le **Dr Morgan MICHALET**

Ce travail de thèse est la continuité de ton travail. Merci de ta grande réactivité, de tes corrections et de tes conseils. C'est un plaisir de travailler avec toi et je suis convaincu que tu seras un grand Professeur Universitaire.

Au **Pr Jean Michel HANNOUN-LEVI**

Merci de m'avoir accueilli dans votre service de Radiothérapie au Centre Antoine Lacassagne à Nice. Grâce à vous, j'ai eu la chance d'avoir travaillé dans un centre de Protonthérapie. C'était une expérience très enrichissante. J'y ai beaucoup appris et beaucoup mûri. J'ai pu rencontrer de nouveaux collègues et amis. Un grand merci encore pour le déplacement.

Au **Dr Emmanuel DESHAYES**

Les compétences d'un médecin nucléaire universitaire étaient indispensables pour venir compléter et parfaire ce travail. Merci pour vos conseils et votre sympathie. Félicitation pour votre nomination récente en qualité de Maître de Conférences Universitaires.

Au **Pr Rodolphe THURET**

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury universitaire et de donner une caractère pluridisciplinaire à la critique positive de ce travail. Le regard d'un urologue est important pour l'analyse scientifique de cette étude.

A ma famille

A mes parents

J'ai grandi dans l'amour et la bienveillance. Vous m'avez retiré tous les obstacles de la vie. Sans vous, je ne serais pas le quart de ce que je suis devenu et de ce que je deviendrai. Je ne pouvais et je ne devais que réussir. Un grand merci à vous.

A ma petite sœur Alisée, son ami Loury

Tu es devenue une brillante adepte et enseignante des « médecines traditionnelles ». Le bien-être de nos malades et l'aide au développement personnel sont des secteurs enrichissants et précieux. Je vous souhaite à tous les deux la plus grande des réussites, que ce soit à Montpellier, en Bretagne, en Afrique, en Asie ou ailleurs...

A Fanny

Merci de partager ma vie, d'illuminer tous les plus beaux moments et d'apaiser les plus difficiles. Je suis toujours impressionné par ta grande sociabilité. Je t'aime.

A toute ma famille :

Merci d'avoir répondu présents, de venir fêter l'aboutissement de tant d'années d'études. C'est un moment important pour moi.

A mes amis

A mon meilleur ami Sébastien et son amie Ambre

Tu es l'ami de toujours, comment oublier notre traversée du pays dans cette voiture rouge de 4^{ème} main renommée « le caisson rouge ». Toutes ces soirées déjantées, ces rires, ton soutien. Tu es devenu un brillant juriste et directeur et je vous souhaite avec Ambre le plus grand épanouissement personnel et professionnel possible.

A Isabelle et son époux Clément

Mon ancienne co-interne FFI nîmoise... c'est dans les moments les plus difficiles qu'on reconnaît les vrais amis. Je vous souhaite tout le bonheur pour votre petite famille. A l'heure où j'écris bébé n'est pas né mais j'ai parié sur une fille le 23 octobre à 21h 37 (on a le nom, mais on le dira pas).

A Marie et son époux Simon

J'ai un très bon souvenir de votre récent mariage. Je suis impressionné par votre capacité à trouver des bons plans et d'apprendre qu'on peut voyager dans les Baléares pour 20 euros et un sac à dos. Je partage votre goût pour le bon vin rouge.

A Nizar et son ami Marian

Tu réponds toujours présent lors des soirées, je n'en attendais pas moins d'un anapath. Beaucoup de bonheur pour toi et Marian.

A Héloïse et son ami Steven

Tu es un vraie exemple de courage et j'admire la rapidité à laquelle tu as repris du poil de la bête (de renard). Tu as beaucoup de chance d'avoir Steven à tes côtés même s'il casse du matériel de piscine lors de weekend d'anniversaire.

A Ophélie et Eddine

Ce couple tellement modèle et parfait avec « un gendre idéal » ne pouvait se séparer sur une simple dispute pour une place de bateau.

A Alexandre et sa fiancée Lola

Tu as été un des premiers amis de l'internat et tu n'as pas hésité une seconde à dormir sur un canapé avec Max (le chat). J'admire ton insouciance et ta manière de vivre à 100 à l'heure. Je compte bien venir vous voir en Suisse et j'attends votre mariage avec Lola avec impatience.

Sans oublier à Antoine et à son amie Anaïs

Si présents pour faire la fête qu'on ne peut pas vous oublier. J'espère que vous m'apprendrez à faire de la voile : pour l'environnement c'est quand même plus sympa ! Et pour la thèse c'est chacun son rythme.

A Thibault et Emeric :

Toujours plus fous, toujours plus dingues, qu'est-ce qu'on ferait pas pour cinq euros ! A tous ces repas Picard passés et à venir ...

A Ana Alpiste

Tu as été une aide précieuse et je me demande parfois ce que je serais si tu n'étais pas là. Merci.

A mes plus proches collègues

A Amandine, Pierre-Ivan, Chloé :

Pour toutes ces journées bateaux et ces potins, ragots et autres commérages, mais toujours dans le cadre professionnel. Pour ce magnifique Escape Game olé olé...., pour supporter ma mauvaise humeur (parfois), pour tous ces cafés et ces cours/congrès-canapés ambiants. Cœur cœur love sur vous.

A Marie C. Alexis M., Karl B., Stan :

Vous êtes des exemples pour moi, des collègues et des amis. Merci pour votre écoute et vos chaleureux conseils.

A Olivier M. :

Malgré la distance, depuis ton inter-CHU à Montpellier, tu es l'exemple même du radiothérapeute que j'aimerais devenir. Merci pour tes conseils de formation et d'orientation que je suis à la lettre. Merci pour tes contacts de rempla, Je promets de venir te voir à la Réunion. Je te souhaite tout le bonheur pour toi et ta famille.

A Nicolas L :

Merci de m'avoir accueilli chez toi à Perpignan et de me permettre de te remplacer pendant tes congés, et merci pour tes conseils. Les amis de mes amis sont mes amis.

Aux personnes que j'ai rencontrées durant mon inter-CHU au CAL

A Karen B.

Merci d'avoir partagé tes connaissances et m'avoir donné le goût de la radiothérapie ORL et digestive. J'espère que ton nouveau travail à Monaco t'apporte la plus grande des satisfactions.

A Jérôme D.

Merci d'avoir partagé ta passion pour la Protonthérapie et de m'avoir enseigné grâce au DIU que tu coordonnes à Nice toutes les plus hautes technicités de la radiothérapie. J'ai bien pris la bonne spécialité, tu m'as conforté dans mon choix.

A Victora F. et son ami et éminent collègue bordelais Nicolas B

Merci pour ces repas à Lorgues, pour ce magnifique bouquet de fleurs de fin de stage, pour votre joie de vivre.

A mon collègue de Nancy Nicolas M.

Nos « révisions » communes dans le cadre de l'enseignement du DU de radiothérapie des cancers ORL à l'IGR a porté ses fruits. Tu seras toujours le bienvenu dans le sud de la France.

A Lucile M., Delphine M. Nina P.

Ce semestre niçois n'aurait pas été le même sans vous... Votre convivialité et votre accueil m'ont fait chaud au cœur.

Aux IDE de médecine B1 actuelles et anciennes (et que je vois souvent)

A Johanna, Claire, Angélique, Camille et Colline:

Votre métier est difficile, mal reconnu, vous avez 1 weekend de libre sur 4, mais vous vous plaignez à peine, et vous exercez avec humanité et bienveillance. Vous avez toute mon admiration.

Aux personnes qui m'ont aidé à réaliser ce travail

A l'équipe de statisticiennes de l'ICM : Océane Massol et Sophie Gourgou.

Ce travail n'aurait jamais été aussi pertinent et complet sans vous.

A l'équipe du MRidian : Simon V. et Pierre D. Eva M. ...

Pour avoir pris du temps pour m'expliquer le fonctionnement du MRidian dans ces aspects les plus techniques.

Aux IDE de radiothérapie

Merci d'avoir pris un peu de votre temps de travail pour réaliser des prélèvements sanguins dans le cadre quasi exclusif de mon travail de thèse.

Au service de radiothérapie de l'ICM dans son ensemble

Merci à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont permis de devenir oncologue radiothérapeute.

**A toutes les personnes qui m'ont accompagné avec sagesse et bienveillance
et m'ont permis de bientôt devenir ...**

DOCTEUR EN ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE !!!

MERCI !!!!

La force qui est en chacun de nous est notre plus grand médecin.

La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse et le jugement difficile.

Hippocrate

SOMMAIRE

I. ABREVIATIONS	31
II. INTRODUCTION	33
A. Généralités	33
1. Épidémiologie	33
2. Anatomie	33
3. Anatomopathologie	34
4. Classifications pronostiques du cancer de prostate localisé	34
5. Place de l'IRM prostatique	36
6. Traitements du cancer de prostate localisé	37
7. Récidives des cancers de prostate	39
8. Test d'apoptose lymphocytaire	44
B. Rôle de l'imagerie dans le diagnostic des rechutes	45
1. Récidive intraprostatique	45
2. Récidive ganglionnaire pelvienne	51
3. Récidives dans la loge de prostatectomie	56
C. Radiothérapie stéréotaxique de rattrapage intraprostatique ou dans la loge de prostatectomie après irradiation	58
1. Toxicités de la radiothérapie normofractionnée en situation de rattrapage	58
2. Données de la littérature	58
3. Autres traitements des récurrences locales après irradiation	62
4. Comparaison des différents traitements de rattrapage	66
D. Radiothérapie des rechutes ganglionnaires	69
1. Radiothérapie extensive pelvienne de rattrapage	69
2. Radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire de rattrapage	70
E. Place de l'IRM Linac dans le traitement des récurrences intraprostatiques et ganglionnaires	71
F. Objectifs de l'étude	74
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	75
A. Sélection des patients	75
B. Suivi clinique et paraclinique	76
C. Procédure de traitement :	76
1. Simulation	76
2. Prescription du traitement	77

3.	Contraintes de dose.....	77
4.	Description de la procédure de traitement adaptatif.....	78
D.	Extraction de données métaboliques.....	79
E.	Évaluation dosimétrique.....	80
F.	Recherche des facteurs prédictifs d'efficacité et de toxicité.....	81
G.	Analyses statistiques.....	81
IV.	RESULTATS.....	83
A.	Population de l'étude.....	83
B.	Résultats pour la cohorte récidive locale (RL).....	83
1.	Caractéristiques initiales.....	83
2.	Toxicités tardives séquellaires de la première irradiation.....	85
3.	Caractéristiques initiales des données métaboliques issues des TEP scanners.....	86
4.	Résultats dosimétriques.....	90
5.	Résultats sur la survie sans récidive biochimique.....	94
6.	Topographie et traitements des secondes récidives après réirradiation locale.....	95
7.	Analyse des facteurs prédictifs de seconde récidive biochimique.....	98
8.	Toxicités aiguës et tardives.....	101
9.	Analyse des facteurs prédictifs de toxicité urinaires aiguës et tardives.....	103
C.	Résultats pour la cohorte récidive ganglionnaire (RG).....	107
1.	Caractéristiques initiales.....	107
2.	Toxicités tardives séquellaires lors de la première irradiation.....	108
3.	Caractéristiques initiales des données métaboliques issues des TEP scanners (22 pts).....	109
4.	Résultats dosimétriques.....	111
5.	Résultats sur la survie sans récidive biochimique.....	115
6.	Topographie et traitements des secondes récidives après réirradiation ganglionnaire.....	116
7.	Analyse des facteurs prédictifs de seconde récidive biochimique.....	118
8.	Toxicités urinaires et digestives aiguës.....	120
9.	Analyse des facteurs prédictifs de toxicité digestives aiguës.....	121
V.	DISCUSSION.....	123
VI.	CONCLUSION.....	135
VII.	REFERENCES.....	137
VIII.	ANNEXES.....	151

I. ABBREVIATIONS

- ASTRO = American Society for Radiation Oncology
- AFU = Association Française d'Urologie
- BCR = Biochemical Recurrence
- CBCT = Cone beam computed tomography
- CTCAE = Common terminology criteria for adverse events
- CVT = Clinical Target Volume
- cc = centrimètre cube
- Dmax = Dose maximale
- GETUG = Groupe d'Etudes des Tumeurs Urogénitales
- GTV = Gross tumor volume
- Gy = Gray (J/kg)
- HDR = High Dose Rate (curiethérapie)
- HIFU = High intensity focused ultrason
- HR = Hazard Ratio
- IGRT = Image guided radiotherapy
- IMRT = Intensity modulated radiotherapy
- ISUP = International Society of Urological Pathology
- IRM = Imagerie par résonance magnétique
- kV = Kilovolt
- LDR = Low Dose Rate (curiethérapie)
- Linac = Lineal accelerator
- MLC = Multileaf collimator
- MV = Megavolt
- MVCT = Megavolt computed tomography
- OAR = Organe à risque
- OMS = Organisation Mondiale de la Santé
- p = p-value
- PDR = Pulse Dose Rate (curiethérapie)
- PI-RADS = Prostate Imaging-Reporting and Data System
- PRV = Planning organ at risk volume

- PS = Performans Status
- PSA = Prostate specific antigen (ou *Kalikréine-3*)
- PSMA = Prostate specific membrane antigene (ou *Glutamate carboxypeptidase II*)
- PTV = Planning target volume
- RFS = Relapse Free Survival
- RILA = Radiation Induced Lymphocyte Assay
- SBRT = Stereotactic body radiotherapy
- SSRB = Survie Sans Rechute Biochimique
- TEP = Tomographie par Emissions de Positrons
- TNM = classification Tumor Node Metastasis
- TPS = Treatment planning system
- V_x = Volume recevant x Gy
- vs = versus

II. INTRODUCTION

A. Généralités

1. Épidémiologie

Le cancer de prostate est le plus fréquent des cancers en France: 16% des cas incidents de l'ensemble des cancers et 28% des cas chez l'Homme soit 50 430 cas estimés en 2015 devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (1)(2). Après une augmentation rapide de l'incidence jusqu'en 2005 à 124,5 pour 100 000 habitants, liée à la généralisation du dépistage par dosage du PSA et de l'amélioration des moyens diagnostiques, on a observé une baisse de celle-ci à partir de 2011. Cette diminution de l'incidence se fait ressentir sur les âges les plus élevés et est liée aux évolutions récentes des pratiques médicales à savoir un moindre dépistage individuel par PSA et biopsies chez les patients âgés de plus de 70 ans et asymptomatiques. L'estimation de l'incidence actuelle du cancer de la prostate est difficile du fait d'une fluctuation à court terme. L'hypothèse de stabilisation de l'incidence du cancer de la prostate est privilégiée (3). L'évolution de la mortalité est différente de l'incidence puisqu'on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990. La mortalité spécifique du cancer de la prostate en France est passée de 18 000 décès en 1990 à 8000 décès en 2018. Cette baisse de la mortalité est liée à une détection précoce du cancer de la prostate de forme de bon pronostic mais aussi à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique globale des cancers de la prostate (4).

2. Anatomie

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'appareil urogénital masculin. Elle est située au carrefour des voies génitales et urinaires. Elle joue principalement deux rôles. Le premier rôle : la synthèse et l'émission du liquide spermatique à l'aide des vésicules séminales situées sur sa partie postérieure. Le second rôle : elle contribue au cycle miction-contenance par sa composante musculaire lisse, ses rapports étroits avec l'urètre qui la traverse, le col vésical, le sphincter urétral intrinsèque et les structures de maintien de la vessie (ligaments pubo-vésicaux et aponévrose pelvienne) (5) . *Mc Neal et al* ont décrit en 1981 l'anatomie zonale de la prostate (6). Elle pèse en moyenne 20g et est composée de deux lobes entourant l'urètre prostatique. Elle est essentiellement constituée de tissus glandulaires tubulo-alvéolaires et de fibres musculaires lisses réparties en quatre zones : une zone centrale, une zone périphérique, une zone de transition et un stroma fibromusculaire

antérieur. Elle comporte trois étages : une base supérieure, une partie moyenne et un apex inférieur (*Annexe 1*). Le drainage lymphatique de la prostate se fait depuis la glande vers les différents nœuds lymphatiques pelviens. Le drainage de la base prostatique se fait vers les ganglions iliaques externes, tandis que la partie moyenne est drainée vers les ganglions iliaques internes et obturateurs. Quant à l'apex prostatique, le drainage est réalisé grâce à des canaux lymphatiques collecteurs qui longent le muscle élévateur de l'anus en arrière des branches ilio-pubiennes, puis secondairement vers les nœuds lymphatiques pré-sacrés et iliaques communs en remontant vers les nœuds lymphatiques lomboaortiques (7).

3. Anatomopathologie

Dans la zone périphérique et de transition, on retrouve sur le plan histologique, les glandes exocrines avec deux couches de cellules : les cellules basales avec marqueur nucléaire p63+ et les cellules luminales avec marqueur nucléaire p63-. Ces dernières synthétisent notamment l'antigène prostatique spécifique ou PSA. Autour des glandes, se situe du tissu musculaire lisse abondant participant à la continence urinaire. (8). La forme anatomopathologique du cancer de prostate la plus fréquente est l'adénocarcinome. Les cellules cancéreuses se développent aux dépens des cellules luminales (p63-/PSA+). L'anatomopathologiste détermine alors le grade histopronostique de différenciation tumorale appelé score de Gleason (9) (*annexe 3*). Le score de Gleason est la somme des deux grades cytopathologiques les plus représentés sur les biopsies prostatiques ou lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce de prostatectomie radicale.

4. Classifications pronostiques du cancer de prostate localisé

D'Amico et al ont défini trois groupes pronostiques du risque de récurrence biochimique après traitement du cancer de prostate localisé, en fonction des résultats de l'examen clinique (et plus particulièrement le toucher rectal), du taux de PSA au diagnostic et du score de Gleason (10). L'examen clinique est primordial dans le diagnostic et le pronostic du cancer de prostate localisé, puisque son résultat fait partie intégrante de la classification cTNM (*voir annexe 2*). Le toucher rectal permettra de distinguer les T2, les T3 et les T4. Les T1 sont des cancers de prostate localisés avec toucher rectal normal. (*Figure 1*).

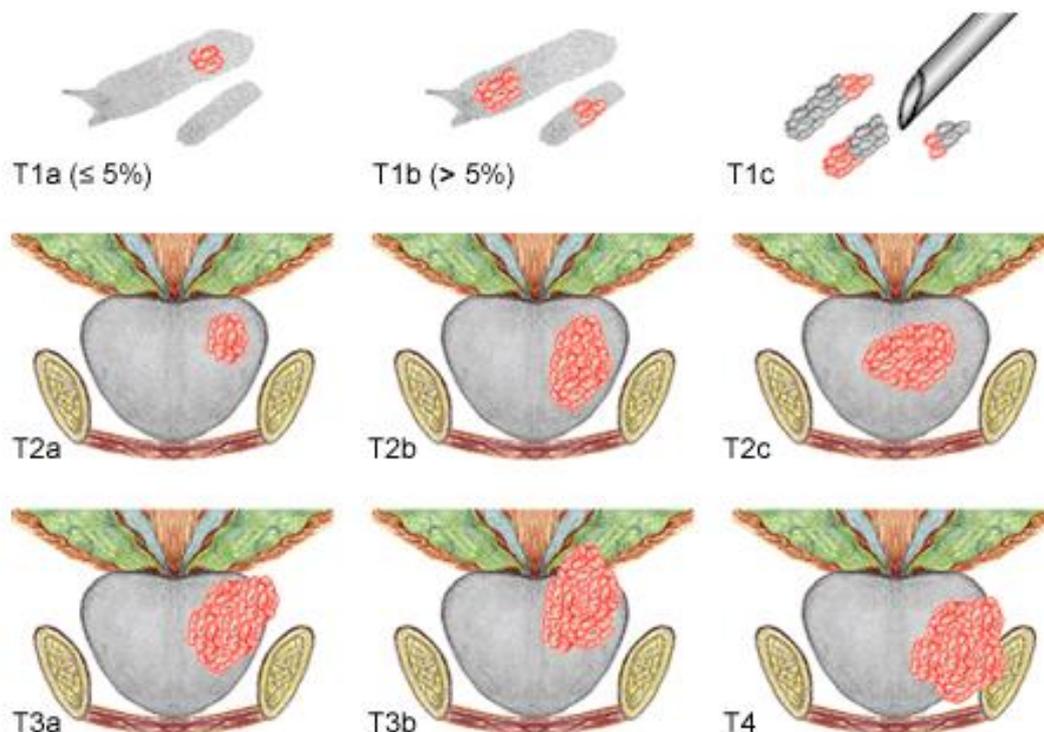


Figure 1: Les T1a et T1b sont diagnostiqués de manière fortuite, sur la résection transurétrale d'une hyperplasie bénigne de prostate, et le T1c sur une élévation du PSA à toucher rectal normal. Les T2, T3 et T4 sont retrouvés par le toucher rectal d'un examinateur entraîné.

Le score de Gleason a été complété lors des conférences de consensus de l'ISUP (International Society of Urological Pathology) de 2005 puis en 2014 (9) (Voir *Tableau 1*).

Tableau 1 : Groupes ISUP.

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

Une distinction existe au sein du groupe intermédiaire de D'Amico entre les tumeurs de risque intermédiaire favorable et de risque intermédiaire défavorable (11). Une nouvelle classification pronostique de risque de récurrence biochimique du cancer de prostate localisé, modifiée à partir de l'ancienne classification de D'Amico et du groupe ISUP, est donc proposée par l'association française d'urologie (12) (Voir *Tableau 2*).

Tableau 2 : Classification pronostique D'Amico modifiée

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

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

5. Place de l'IRM prostatique

L'IRM prostatique est utilisée à la fois pour le diagnostic et pour le guidage des biopsies. De champ magnétique 1,5 ou 3 Tesla, elle doit être multiparamétrique avec des séquences morphologiques T2, T1 sans et après injection de gadolinium (en plan axial et sagittal) et des séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion à des valeurs de $b > 1400 \text{ s/mm}^2$. Elle nécessite une antenne endorectale et/ou une antenne externe, avec une vacuité rectale nécessitant une préparation. L'IRM prostatique détermine le volume prostatique, la détermination du score PIRADS v2.0 (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) et le bilan d'extension locorégional. A l'issue de l'interprétation, le radiologue joint à son compte rendu un schéma standardisé résumant les différentes localisations de cibles avec leur grade de suspicion d'atteinte néoplasique (13). Ainsi, sur le schéma présenté en *annexe 1*, est représentée une véritable cartographie de la prostate, divisée en 3 étages : la base, la partie moyenne et l'apex. Sur chaque étage, on peut distinguer la zone périphérique la zone centrale, la zone de transition, la zone péri-urétrale et le stroma fibromusculaire antérieur. Les vésicules séminales et l'urètre sont aussi identifiés. *Weinreb et al* estime que approximativement 70 à 75% des cancers de prostate se développent aux dépens de la zone périphérique et seulement 20 à 30% dans la zone de transition. Les autres sous localisations prostatiques sont exceptionnellement le siège de tumeur primitive (13).

Sur le plan sémiologique, une prostate saine présente une zone périphérique avec un hypersignal T2 et une diffusion homogène ainsi qu'une absence de rehaussement focal précoce en perfusion (*annexe 4*). La zone de transition non pathologique au contraire, présente un signal T2 intermédiaire homogène, une hétérogénéité de perfusion en regard d'un signal de diffusion homogène sans restriction focale (*annexe 5*). A contrario, la détection d'un cancer de prostate de la zone périphérique se traduit par une hétérogénéité focale avec hyposignal de la zone périphérique en regard d'une restriction de la diffusion et d'un rehaussement focal précoce en séquence de perfusion (*annexe 6*). La zone de transition

pathologique elle, se traduit par un hyposignal focal au sein d'une zone hétérogène en regard d'une restriction de la diffusion et d'un rehaussement focal lors de la perfusion (*annexe 7*). Les radiologues définissent alors, en fonction des résultats de l'IRM multiparamétrique un score PI-RADS allant de 1 à 5, définissant le degré de certitude d'atteinte pathologique de la prostate (*Annexe 8*). En pratique, pour la zone périphérique, la séquence de référence est la séquence de diffusion. La séquence en pondération T2 ne modifie pas le score dans ces cas-là et seules les séquences de perfusion permettent de trancher entre un PI RADS 3 et un PI RADS 4 quand le score de diffusion est estimé à 3. A contrario, la séquence en pondération T2 est la séquence de référence lorsque l'image à caractériser est située dans la zone de transition. La séquence de diffusion permet alors de distinguer entre un PI RADS 3 et un PI RADS 4 quand le score en pondération T2 est estimé à 3. Les séquences de perfusion ne sont pas utiles dans ce cadre (14).

6. Traitements du cancer de prostate localisé

a) Traitement du cancer de prostate de faible risque

Les traitements principaux des cancers de prostate à faible risque sont la surveillance active, la curiethérapie, la radiothérapie (normo et hypofractionnée) ou la chirurgie (prostatectomie radicale) (15). La surveillance active est un traitement curatif qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie. Les modalités sont les suivantes : une première biopsie puis contrôles régulier du PSA tous les trois à six mois avec calcul du temps de doublement, un toucher rectal tous les six à douze mois, et un contrôle histologique par nouvelles séries de biopsie entre trois mois et deux ans après la biopsie initiale. Cette modalité de traitement curatif a été imaginé pour pallier le surtraitement induit par le dépistage individuel chez une population de patient âgé à développement tumoral lent et à faible risque de mortalité spécifique par cancer de prostate (16). La curiethérapie (LDR ou HDR) assure un contrôle biochimique de 90% à 10 ans (17). La radiothérapie externe, selon un fractionnement conventionnel (2 Gy par fraction) pour un total de 74Gy minimum ou selon un hypofractionnement modéré de 60 Gy en 20 fractions sont également des options thérapeutiques recommandées par le GETUG (18). La chirurgie par prostatectomie radicale avec préservation nerveuse enfin, est aussi une option recommandée par l'Association Française d'Urologie du cancer de prostate de faible risque (15).

b) Traitement du cancer de prostate de risque intermédiaire

Il s'agit d'un groupe hétérogène puisque subdivisé en sous-groupe favorable dont le profil s'apparenterait plus au groupe faible risque et en sous-groupe défavorable nécessitant une intensification thérapeutique (11). En conséquence, d'après les recommandations de l'AFU, les traitements du cancer de prostate de risque intermédiaire défavorable sont soit la prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien, soit la radiothérapie normofractionnée de 74 à 78 Gy associée à une hormonothérapie courte de 6 mois, soit une radiothérapie externe associée à un boost en curiethérapie (19) (20) (21). Une méta-analyse de 2018 rapportait une amélioration du contrôle biochimique à 5 ans de la surimpression de dose en curiethérapie versus en radiothérapie externe après radiothérapie externe dans les cancers de prostate à risque intermédiaire et à haut risque (22).

c) Traitement du cancer de prostate à haut risque

La population des patients souffrant d'un cancer de prostate à haut risque tend à évoluer. Ce sont plus des tumeurs reclassées par l'IRM avec une atteinte extra prostatique non perçue cliniquement ou un score de Gleason élevé que de véritables tumeurs cT3 ou avec un taux de PSA supérieur à 20ng/mL (23). Les deux traitements recommandés dans cette situation sont la radiothérapie associée à une hormonothérapie longue de 18 mois et la prostatectomie associée à un curage ganglionnaire pelvien (24) (25). En ce qui concerne le traitement par radiothérapie dans le groupe à haut risque, l'escalade des doses reste un enjeu majeur. Plusieurs essais ont montré une amélioration du contrôle biochimique à 5 ans du boost après radiothérapie externe sur le volume tumoral macroscopique. En effet, l'essai FLAME proposait un boost intégré normofractionné sur le volume tumoral macroscopique en radiothérapie externe jusqu'à 95 Gy et a montré une augmentation du contrôle biochimique à 5 ans (92% vs 85% avec $p=0,001$) par rapport à une irradiation normofractionnée de 77 Gy sans boost (26). Ce bénéfice n'était pas traduit par une augmentation des toxicités urinaires et digestives précoces ou tardives. Aussi, l'essai ASCENDE-RT a montré une amélioration de la survie sans récurrence biochimique du boost par curiethérapie LDR par rapport à la radio-hormonothérapie seule dans les cancers de prostate à haut risque (83% de contrôle biochimique vs 63% à 9 ans $p<0,05$) avec par contre une augmentation de la toxicité génito-urinaire de grade 3 ou plus (18% vs 5% avec $p<0,01$) (27).

7. Récidives des cancers de prostate

a) Différents types de récurrences

(1) Récurrence biochimique

L'*European Association of Urology* recommande de surveiller biologiquement les patients par un dosage du PSA dans les 3 mois après le traitement puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans après traitement radical d'un adénocarcinome de prostate (16). Après prostatectomie radicale, la récurrence biochimique est définie par un seuil de PSA à 0,2 ng/mL à 3 mois de l'intervention sur deux dosages successifs (28). Après radiothérapie associée à l'hormonothérapie, les critères de PHOENIX précisés par l'ASTRO, définissent la récurrence biochimique par une augmentation du PSA d'au moins 2 points au-dessus du nadir obtenu en post-thérapeutique, confirmés sur deux prélèvements successifs (29). La récurrence biochimique après traitement radical survient chez environ 20% des patients tous stades confondus, et jusqu'à 40% dans les formes à haut risque (30). La survenue de métastases survient en moyenne 8 ans après la rechute biochimique, et le décès du patient survient en moyenne après 5 années supplémentaires. Pour autant, les progressions secondaires sont importantes à identifier chez les patients avec une longue espérance de vie puisqu'elles peuvent être accessibles à un traitement de rattrapage, ce qui permet de retarder l'introduction de l'hormonothérapie (31). En l'absence de traitements, environ deux tiers des patients en situation de récurrence biochimique vont voir se développer des métastases détectables cliniquement dans les dix ans (32). Les facteurs de risque d'évolution métastatique sont : le stade T3 ou T4, le score de Gleason supérieur ou égal à 8, le PSA supérieur à 20 ng/mL au diagnostic, le délai entre la fin du traitement radical et la récurrence biochimique inférieur à 3 ans, un taux de PSA à la récurrence biochimique supérieure à 10 ng/mL avec une cinétique d'augmentation de PSA de plus de 2 ng/mL par an et un temps de doublement du PSA de moins d'un an (33).

(2) Récurrence au sein de la loge de prostatectomie

Près de 40% des patients présentant un cancer de prostate à haut risque traités par prostatectomie radicale auront une récurrence biochimique (30). En 2020, un essai de phase III randomisé *GETUG AFU 17 a* conclu à l'absence de bénéfice de la radiothérapie de la loge de prostatectomie en situation adjuvante comparé à une irradiation à la récurrence biochimique avec une survie globale autour de 90% à 5 ans (34). De plus, la toxicité génito-urinaire de

grade supérieur ou égal à 2 à 5 ans est significativement supérieure en situation adjuvante comparée à la radiothérapie de rattrapage après récurrence biochimique (27% vs 7% avec $p < 0,0001$). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse parue dans *The Lancet* (35). *Nicholas G Zaorsky et al* ont publié une revue de la littérature dans *Nature Reviews Urology*, en 2021 sur la faisabilité d'une radiothérapie de rattrapage après prostatectomie radicale dans le cancer de prostate (36). Les facteurs de risque de rechute isolée dans la loge de prostatectomie sont : un temps de doublement du PSA de plus de 18 à 24 mois, un score de Gleason initial de 6 ou 7, un PSA est indétectable après chirurgie et une marge de résection microscopiquement incomplète (R1). Le champ d'irradiation peut être étendu aux aires ganglionnaires pelviennes et une hormonothérapie systémique peut être associée si les facteurs de risque défavorables s'accumulent (*voir figure 2*).

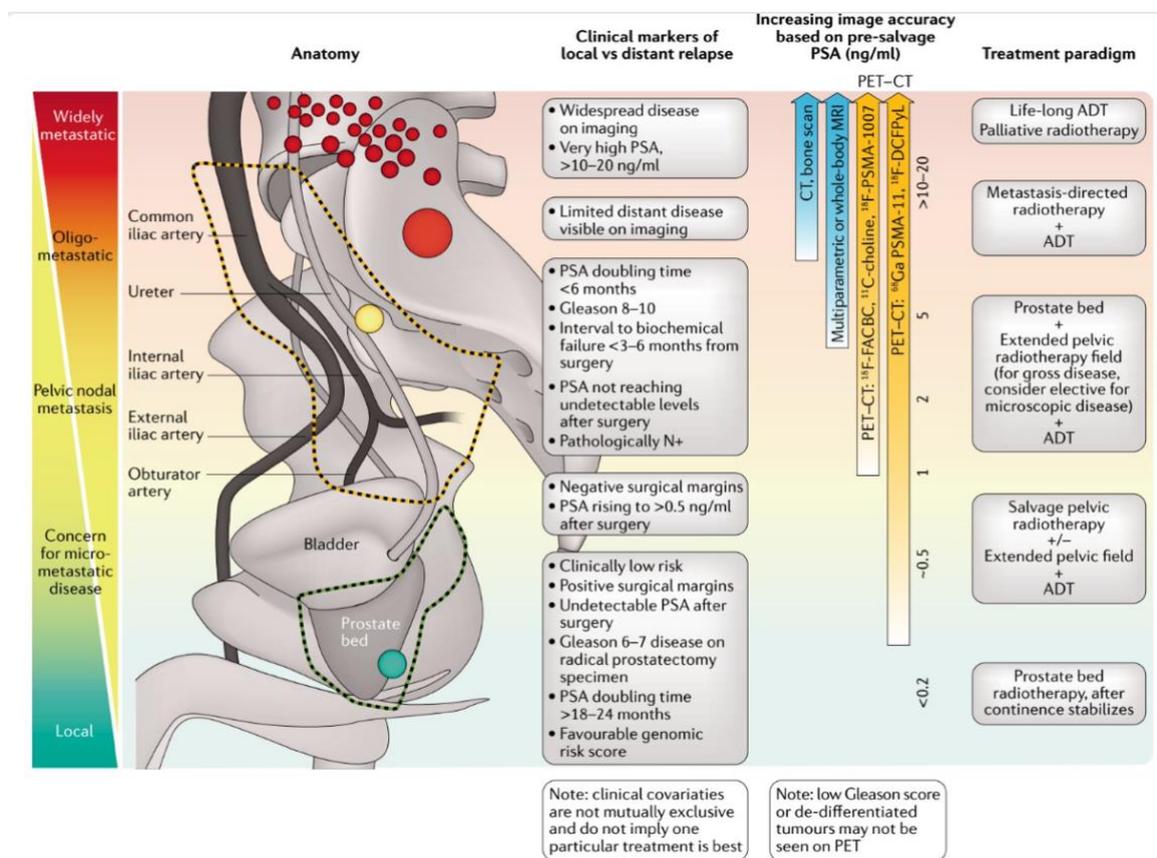


Figure 2 : Représentation schématique de l'échelle de risque de la récurrence locale isolée à l'atteinte métastatique après prostatectomie radicale en fonction des facteurs de risque cliniques, biologiques et d'imagerie. Différents traitements de rattrapage sont proposés en fonction de la récurrence retrouvée.

En cas de seconde récurrence locale, un traitement focalisé de cette récurrence par seconde irradiation peut se discuter.

(3) Récidive intraprostatique après radiothérapie

Les récurrences intraprostatiques en terrain irradié ne sont pas rares. Les avancées en imagerie prostatique associées aux données du TEP à la choline, du TEP au PSMA et de l'IRM multiparamétrique suggèrent que 20 à 40% des patients primotraités par radiothérapie vont présenter une récurrence locale et environ 8% d'entre elles seraient isolées (37) (38). De plus, 15 à 20% des patients traités avaient une maladie locale résiduelle après irradiation, ceci suggérant un échec de traitement (39). L'étude anatomopathologique de 46 pièces de prostatectomie de rattrapage, après échec d'un premier traitement par radiothérapie externe, a montré que 93% des rechutes intraprostatiques présentaient des foyers carcinologiques au niveau de l'apex. Plus de la moitié des rechutes étaient un stade pT2 alors que 43% franchissaient la capsule prostatique et 28% étaient marquées par une atteinte des vésicules séminales. De plus, 67% des récurrences étaient péri-urétrales soit dans un rayon de 5mm autour de l'urètre prostatique (*figure 3*). La distance médiane entre la récurrence et l'urètre était plus petite à l'apex (4,1 mm) qu'à la base (13,8mm) (36). Des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude analysant les résultats biopsiques post thérapeutiques après curiethérapie LDR. Les biopsies positives étaient localisées à 75% dans l'apex et étaient le siège d'un point froid dans la couverture de la dose (41). La survie sans métastase à 10 ans et le temps jusqu'à apparition de métastases sont associés au contrôle local d'après *Coen et al* (42). La récurrence intraprostatique en territoire irradié est associée à un risque élevé de métastases à distance notamment osseuses (15% vs 1% sans récurrence locale) et à une augmentation de mortalité à cinq ans (19% vs 3%) (38). A l'instar des récurrences locales dans la loge de prostatectomie, l'identification des récurrences intraprostatiques en terrain irradié est un enjeu majeur puisque ces dernières pourraient être accessibles à un traitement local de rattrapage (43).

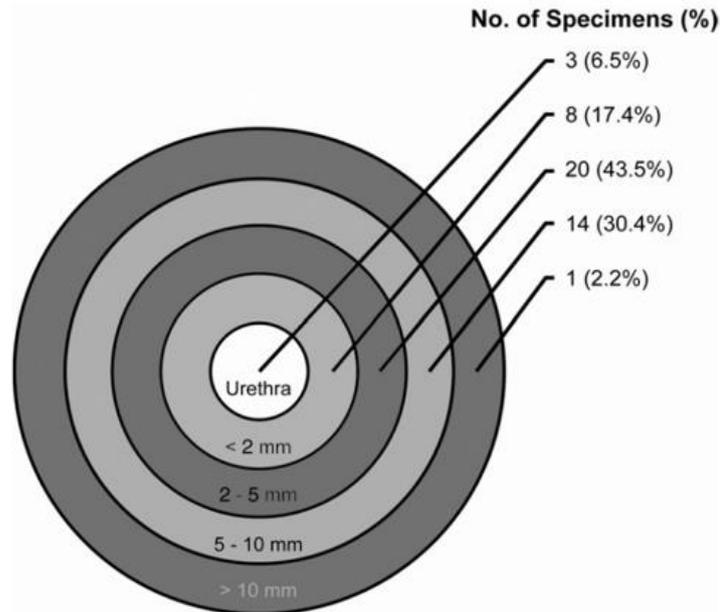


Figure 3 : Répartitions des récurrences de prostate préalablement irradiées selon leur distance à l'urètre. 67% des récurrences sont localisées dans les 5mm autour de l'urètre.

b) Récidive ganglionnaire abdomino-pelvienne

(1) L'oligoprogression

Le concept « d'oligométastase » a été décrit pour la première fois par *Hellman et Weichselbaum* (44). Ils ont défini ce phénomène métastatique comme un état intermédiaire, limité à cinq métastases, entre le cancer localisé et le cancer étendu disséminé. L'oligoprogression, dans le cadre spécifique du cancer de prostate est définie comme l'apparition ou la progression de moins de 5 métastases, après traitement radical et récurrence biochimique. L'oligoprogression peut être ganglionnaire ou osseuse et est lentement évolutive (45). Une étude rétrospective publiée en 2018 dans la revue *Radiotherapy and Oncology* a comparé les pronostics du cancer oligométastatique d'emblée au cancer en oligoprogression tout primitif confondu (46). La survie globale médiane était significativement plus courte chez les patients en cas d'oligoprogression (22 mois contre 34 mois en cas de cancer oligométastatique d'emblée). La situation défavorable ne serait pas liée à la situation d'oligoprogression mais plus à des facteurs pronostiques confondants comme l'état général, la masse tumorale importante et le volume métastatique traité. En effet, la progression métastatique ganglionnaire abdominopelvienne limitée du cancer de prostate pourrait être accessible à des traitements focaux ablatifs, comme la radiothérapie

stéréotaxique, dans l'objectif de retarder l'initiation de l'hormonothérapie palliative et l'issue défavorable de la maladie (47).

(2) La rechute micrométastatique locorégionale

Bien que le drainage lymphatique de la prostate soit systématisé vers les lymphonoeuds pelviens, l'atteinte ganglionnaire métastatique métachrone après traitement radical est désordonnée (7). Une étude de lymphangiographie de contraste par IRM a montré que 79% des patients ayant une rechute biochimique après prostatectomie radicale avaient une atteinte microscopique ganglionnaire en dehors du pelvis (48). Les patients qui présentaient une atteinte ganglionnaire de la région para-aortique avaient un PSA médian significativement plus élevé que les patients présentant une atteinte ganglionnaire ilio-obturatrice (PSA à 2,49 vs 0,82 ng/mL $p=0,007$). Il en est de même pour les patients présentant une atteinte ganglionnaire iliaque commune proximale (PSA à 1,95 vs 0,59 ng/mL). Enfin, les techniques de lymphoscintigraphie ont permis de mettre en évidence qu'après récurrence biochimique chez des patients traités par radiothérapie prostatique, 80% des atteintes micrométastatiques étaient situées en dehors du pelvis (para-aortique, inguinal ou intra-abdominal) (43). L'analyse des sites de rechutes après radiothérapie des cancers de prostate de risque intermédiaire de l'étude PROFIT a confirmé que 26% des rechutes ganglionnaires étaient lomboaortiques et 55% iliaques communes (voir figure 4) (49).

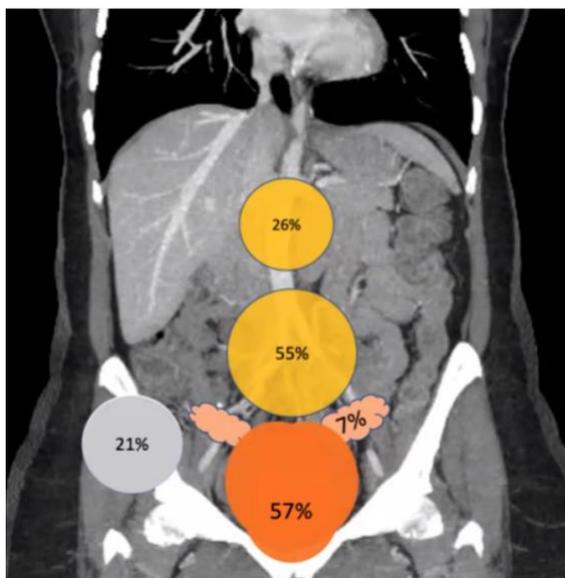


Figure 4 : Topographie des rechutes après radiothérapie externes de cancer de risque intermédiaire dans l'étude PROFIT d'après Langé et al. (iconographie présentée dans une communication orale du 28 mai 2021 du groupe onco-occitanie, article en cours de soumission). On remarque que 26% des rechutes étaient ganglionnaires lomboaortiques et 55% ganglionnaires iliaques communes tandis que 57% des rechutes étaient pelviennes (ganglionnaire et prostatique).

8. Test d'apoptose lymphocytaire

Les toxicités pelviennes tardives urinaires et rectales sont les facteurs limitants l'escalade de dose dans les cancers de prostate irradiés avec intention curative. La présence d'un facteur de risque de toxicité tardive sévère (radiosensibilité individuelle) peut faire remettre en cause l'indication d'irradiation en cas d'alternative thérapeutique. *Azria et al* ont évalué le rôle du test d'apoptose lymphocytaire ou RILA comme facteur prédictif de toxicité pelvienne après radiothérapie prostatique dans un essai prospectif multicentrique français (50) (figure 5). Dans cette étude, 352 patients ont reçu une radiothérapie soit sur la prostate, soit sur la loge de prostatectomie soit sur la prostate et le pelvis associés. Plus de la moitié des patients de l'étude avaient une hormonothérapie concomitante. Avec un suivi médian de 38 mois, les taux de toxicité tardives de grade 1 à 3 urinaires et digestives étaient respectivement de 22,7% et de 11,7%. L'incidence des toxicités de grade 2 ou plus diminuait lorsque le RILA augmentait. ($p=0,03$). Une valeur de RILA inférieure à 24% était associée à un risque accru de toxicité urinaire et digestive de grade 2 ou plus.

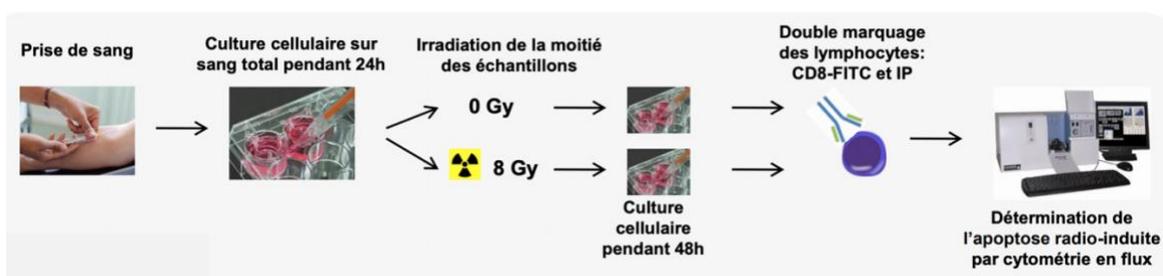


Figure 5 : Déroulement du test RILA. 1- Prélèvement de sang veineux total des patients (2 tubes). 2- Mise en culture cellulaire pendant 24h sur sang total. 3- Irradiation de 8 Gy de l'un des deux tubes sanguins, l'autre tube servant de témoin. 4- Nouvelle mise en culture des deux prélèvements pendant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

A l'instar du cancer du sein, cette étude valide l'utilisation du RILA dans un nomogramme multiparamétrique en pratique clinique quotidienne et permet de guider le praticien et les patients dans la pertinence du choix entre prostatectomie et radiothérapie externe (51). En situation de récurrence intraprostatique après irradiation première, le test RILA pourrait également guider ou non l'indication de réirradiation.

B. Rôle de l'imagerie dans le diagnostic des rechutes

Lors d'une rechute biochimique, l'enjeu est de faire un bilan d'extension des sites potentiels de rechutes (soit locales, soit métastatiques ganglionnaires, osseuses ou viscérales). En effet, si la récurrence reste localisée, cette dernière peut être accessible à un traitement local, ce qui permet de retarder l'introduction de l'hormonothérapie (31). Les deux principales modalités d'imagerie pour identifier les sites de rechute sont l'IRM multiparamétrique et la tomographie par émission de positon (TEP). Trois radiotraceurs sont utilisés maintenant en pratique clinique courante : le 18-F Choline, le 11C-Choline et le 68-Ga PSMA (moins accessible). Chaque modalité d'imagerie évalue la maladie prostatique de façon différente et présente ses avantages et ses inconvénients. Ainsi, l'IRM prostatique utilisant la séquence morphologique T2 et les séquences fonctionnelles de diffusion et de perfusion a une haute résolution spatiale permettant d'identifier une récurrence locale et ganglionnaire pelvienne tandis que le TEP scanner, avec son acquisition corps entier permet, avec une bonne sensibilité, la détection de localisations ganglionnaires pelviennes et métastatiques à distance (30) (53).

1. Récidive intraprostatique

Kanoun et al ont comparé les performances du TEP scanner à la choline avec l'IRM multiparamétrique dans le diagnostic des récurrences intraprostatiques isolées après radiothérapie externe (54). Le *gold standard* était les biopsies prostatiques transpérinéales systématiques guidées par cartographie en trois dimensions. Les performances diagnostiques des deux examens sont résumées dans *le tableau 3*. On note que la sensibilité des deux examens est assez faible, autour de 30%, alors que la spécificité dépasse 85%, avec un PSA médian de 2,9 ng/mL. Les performances de l'association des deux examens ne sont pas meilleures que celles de chaque examen séparément.

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

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

De plus, la performance du TEP scanner à la choline s'améliore lorsque le taux de PSA à la rechute augmente et le temps de doublement du PSA diminue (55) (voir figure 6). Ainsi le taux de détection des rechutes locales, ganglionnaires ou métastatiques au TEP à la choline passe de 33% lorsque le PSA à la rechute est entre 1 et 2 ng/mL à 62% lorsque le PSA dépasse 2 ng/mL. De même, le taux de détection passe de 79% lorsque le temps de doublement de PSA est inférieur à 3 mois à 60% lorsque le temps de doublement est supérieur à 1 an. (56)

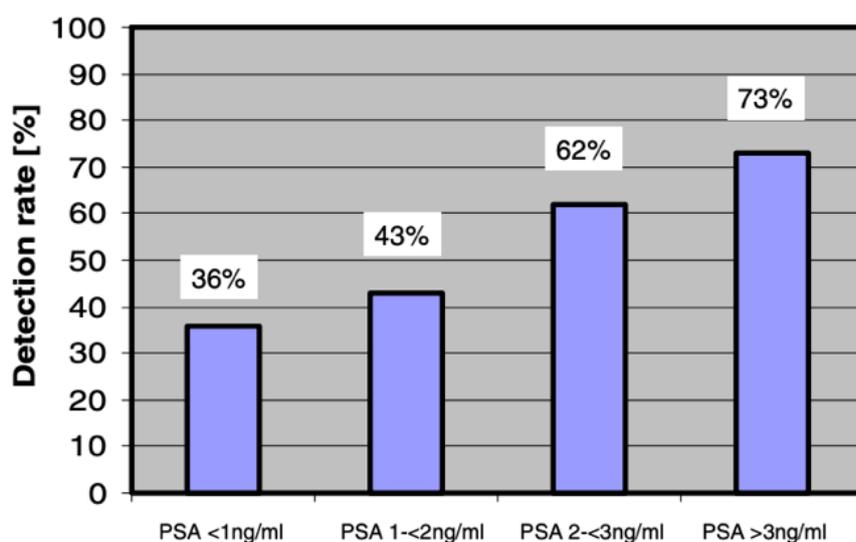


Figure 6 : Taux de détection de récurrence locale ou à distance au TEP à la choline en fonction du taux de PSA à la récurrence biologique (55)

La prostate subit des remaniements post thérapeutiques après irradiation visibles à l'IRM. On observe une perte du signal diffuse de la glande prostatique en pondération T2 du fait de l'atrophie glandulaire et de la présence de fibrose. (voir figure 7). Ainsi, les images morphologiques pondérées en T2 sont moins performantes pour détecter une récurrence prostatique, elle-même en hyposignal, sauf dans les cas où les limites de la tumeur franchissent la capsule ou atteignent les vésicules séminales (57) (58). Aussi, la détection d'une récurrence prostatique est facilitée car la topographie de la récurrence est souvent identique à la tumeur initiale (30). Cependant, l'imagerie dynamique après injection est particulièrement performante après radiothérapie, car le caractère hypervasculaire de la récurrence contraste nettement avec la fibrose, hypovasculaire (59). L'imagerie de diffusion et la spectroscopie sont aussi indispensables : la réapparition de pics de choline au lieu de l'atrophie métabolique habituellement observée est un signe spécifique de récurrence locale (60). Haider et al ont étudié l'apport des séquences de diffusion dans le diagnostic de

récidives intraprostatiques sur terrain irradié. La sensibilité de l'association des séquences T2 et diffusion était meilleure (72%) que la séquence T2 seule (38%), ainsi que la valeur prédictive positive (95% vs 88%) et valeur prédictive négative (95% vs 88%). Les spécificités étaient comparables (85% vs 80%) (61). L'IRM multiparamétrique est devenu un standard dans le diagnostic des rechutes intraprostatiques après irradiation première. L'IRM prostatique à la recherche d'une récurrence intraprostatique en territoire irradié bien qu'indispensable, a quelques limites d'interprétations (existence de faux positifs difficiles à distinguer des vrais positifs). C'est pourquoi une confirmation histologique est souvent considérée comme obligatoire (62) :

- Les remaniements inflammatoires dans les 18 mois après l'irradiation rendent la recherche de tumeur résiduelle quasiment impossible (59).
- Le tissu prostatique résiduel, simule une récurrence nodulaire en hypersignal T2, et présente un signal identique au tissu prostatique sain en perfusion et en diffusion.
- Le granulome intraprostatique séquellaire est en hypersignal en T2 avec une restriction de la diffusion qui peut être variable.
- La fibrose prostatique présente une réduction de la diffusion et un rehaussement tardif mais peut mimer une récurrence.
- Les grains de curiethérapie LDR peuvent altérer la diffusion.

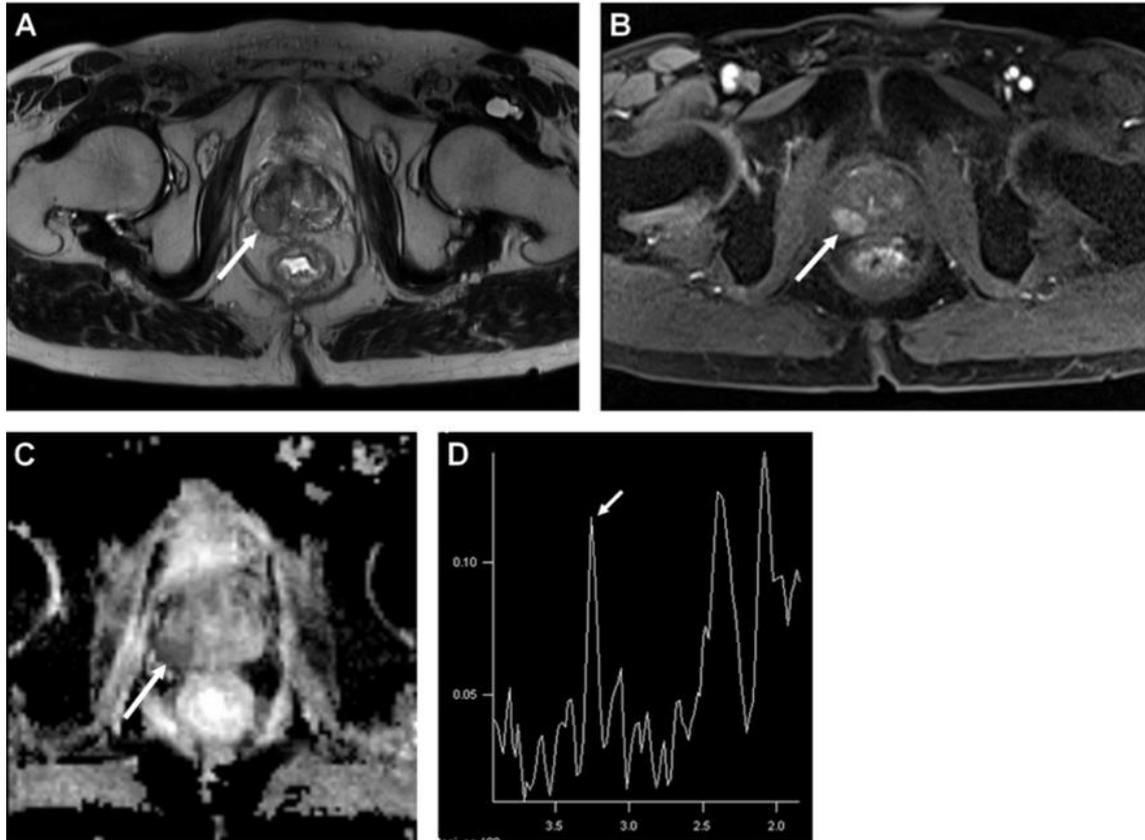


Figure 7 : Exemple de détection d'une récurrence intraprostatique après radiothérapie en imagerie par résonance magnétique (IRM) multimodalités. A : coupe axiale en pondération T2. B séquence en pondération T1 avec injection de Gadolinium. C : image paramétrique de cartographie des valeurs du coefficient apparent de diffusion (obtenue à partir d'une séquence de diffusion). D : Spectroscopie. La zone de récurrence locale présente dans le tiers médian du lobe droit (flèche blanche) se traduit par une zone en hyposignal T2 homogène par rapport au reste de la glande (A), un rehaussement après injection de Gadolinium en séquence T1 (B) et une zone de diminution des valeurs du coefficient apparent de diffusion (C). L'étude spectroscopique de cette région (D) révèle la présence d'un pic isolé de choline (flèche).

Les remaniements post radiques de la prostate (atrophie de la prostate, perte de l'anatomie zonale selon Mc Neal avec un hyposignal T2 global et relativement homogène du fait de la fibrose post radique moins cellulaire et moins perfusée), ne permettent pas l'utilisation du score de PIRADS à l'instar du primo-diagnostic de cancer de prostate. Les radiologues spécialisés préfèrent employer, dans ce contexte, le score de probabilité Likert, allant de 1 (très peu probable) à 5 (très probable), basé sur la prise de contraste et la restriction de diffusion focale intraprostatique (63). Après le diagnostic de la récurrence biochimique, l'examen permet ainsi de discriminer les récurrences locales et ganglionnaires avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 88% lorsque le PSA est supérieur à 2 ng/mL (53). Malgré la mauvaise définition spatiale de la TEP à la choline (inhérent à la technique de détection des photons) et de l'association avec des données scannographiques peu informatives en ce qui concerne l'anatomie de la prostate, le taux de détection des récurrences locales après radiothérapie semblent élevés : 73% pour des taux de PSA à la récurrence supérieur à 3 ng/mL (*figure 6*). L'association des deux techniques semble intéressante pour optimiser la détection de récurrence locale (*figure 8*). Une étude rétrospective italienne a comparé les performances diagnostiques du TEP IRM à la choline au TEP scanner à la choline chez une vingtaine de patients pour le diagnostic de récurrence intraprostatique en territoire irradié (*voir tableau 4*). Le TEP IRM à la choline avait une sensibilité de 100% et une spécificité de 100% dans le diagnostic des rechutes intraprostatiques en territoire irradié lorsque le taux de PSA dépassait 3 ng/mL (64).

Tableau 4 : Comparaison des performances du scanner, du scanner à la choline, de l'IRM prostatique multiparamétrique et du TEP IRM à la choline dans le diagnostic de récurrences intraprostatiques lorsque le PSA à la rechute est supérieur à 3 ng/mL (64)

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

Bien que les performances du TEP IRM à la choline semblent optimales, cet appareil est peu disponible en France. Le radiotracteur ^{68}Ga -PSMA est en revanche en pleine expansion. La fixation des ligands du PSMA n'est pas influencée par la suppression androgénique et sa sensibilité de détection des récidives intraprostatiques ne serait pas diminuée par une hormonothérapie contrairement à la fixation de la choline (65). Le TEP scanner au PSMA pourrait jouer un rôle dans la détection des rechutes locales en terrain irradié et ganglionnaires pelviennes lorsque le PSA est inférieur à 2 ng/mL ou lorsque le TEP scanner à la choline ne retrouve pas de fixation et que l'on suspecte un faux négatif de la technique lors d'une rechute biochimique avérée (65) (66). Ainsi, le TEP scanner au PSMA permet de détecter 50% des récidives avec un taux de PSA inférieur à 0,5 ng/mL contre 12,5% pour le TEP scanner à la choline et dans les cas où le TEP scanner à la choline est négatif en situation de récurrence biochimique, le TEP scanner au PSMA est positif dans 43,5% des cas (66) (67) (voir figure 9).

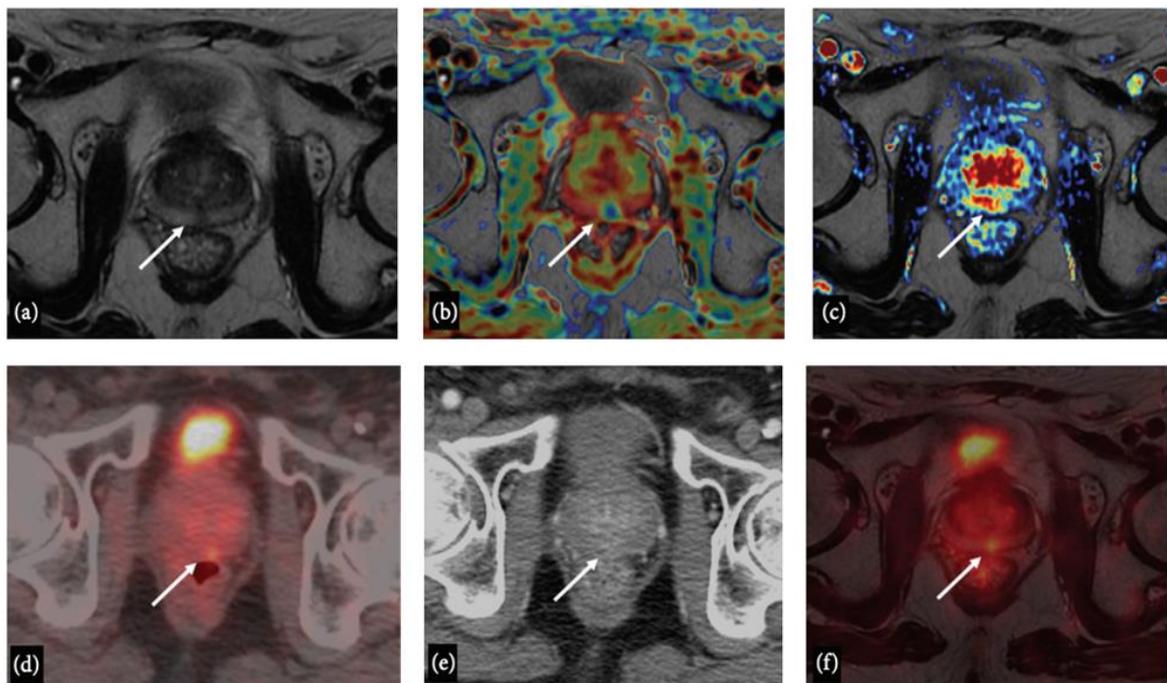


Figure 8 : Cas d'un patient de 72 ans présentant une rechute locale après radiothérapie prostatique avec biopsie positive. (a) IRM prostatique séquence T2 : hypointensité focale sur la partie médiale prostatique, (b) séquence ADC : restriction de la perfusion en regard de l'hyposignal T2 prostatique, (c) séquence de perfusion montrant un rehaussement toujours en regard de l'hyposignal T2, (d) Image axiale de fusion entre scanner et TEP à la choline montrant une positivité du TEP en regard de la même lésion invisible sur l'imagerie scanner seule (e), l'image (f) est l'image de fusion entre le TEP à la choline et l'IRM montrant précisément la correspondance entre la positivité du TEP et de l'IRM multiparamétrique pour un PSA de 3,1 ng/mL.

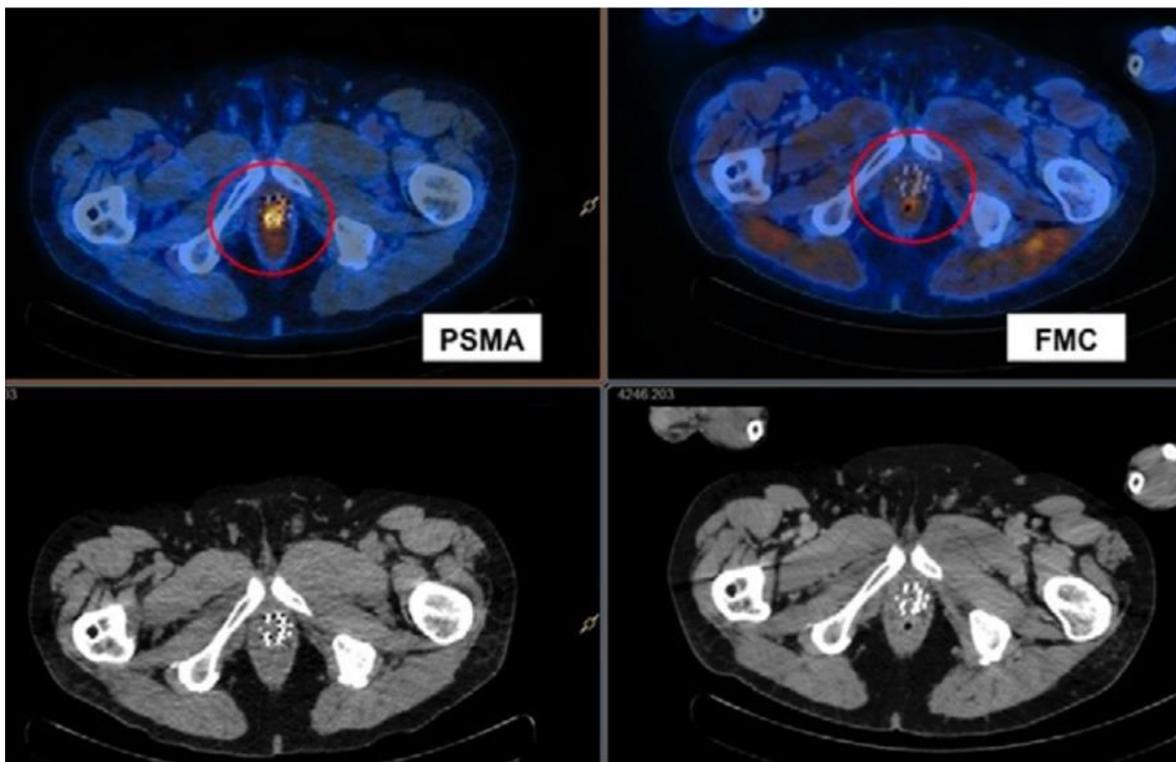


Figure 9 : Cas d'un patient de 70 ans présentant un adénocarcinome de prostate Gleason 7 traité par curiethérapie LDR qui présente après 5 ans de surveillance un PSA à 8,9 ng/mL et un temps de doublement du PSA à 9,5 mois. A droite, le TEP scanner à la choline est négatif. A gauche, le TEP scanner au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

2. Récidive ganglionnaire pelvienne

a) TEP scanner à la choline

Le TEP scanner à la choline est l'examen le plus utilisé dans le bilan d'extension après récurrence biochimique du cancer de prostate primotraité. Il a un triple rôle : diagnostique, pronostique mais aussi préthérapeutique. L'examen est performant pour la détection des récurrences ganglionnaires pelviennes, avec une sensibilité et une spécificité proches de 100% lorsque le PSA est supérieur ou égal à 2 ng/mL à la rechute et lorsque le temps de doublement du PSA est inférieur à 6 mois (56) (68). Cependant, le TEP scanner à la choline ne révèle pas les atteintes micrométastatiques ganglionnaires : près de 75% des patients ayant une atteinte ganglionnaire isolée en TEP scanner à la choline, ont un curage ganglionnaire positif sur plus d'un ganglion (69). Sur le plan pronostic, l'examen permet de stratifier en différents groupes pronostiques les patients en récurrences biochimiques. *Giovanchini et al* ont montré que les patients avec un TEP à la choline positif avaient significativement plus de risque de mourir de leur cancer à dix ans que les patients avec un TEP négatif dans un contexte de

récidive biochimique (70). La topographie de la récurrence était également importante puisque les patients avaient un meilleur pronostic dans cette étude si la fixation était isolée au niveau prostatique ou au niveau ganglionnaire pelvien (taux de survie spécifique à 10 ans de 75%) comparativement aux patients avec une fixation ganglionnaire lombo-aortique ou métastatique osseuse (taux de survie spécifique à 10 ans de 55%). Les mêmes auteurs ont montré plus récemment, que le TEP scanner à la choline, en dépit de son manque de sensibilité et de spécificité lorsque le PSA à la rechute biochimique est inférieur à 1 ng/mL, garde un rôle pronostique. En effet, les patients avec un TEP choline positif avaient un taux de survie spécifique significativement plus faible à 15 ans (25,4%) comparé aux patients avec un TEP choline négatif (64,5%) (71). Sur le plan pré-thérapeutique enfin, le TEP choline aide à la délimitation des volumes cibles ganglionnaires si une radiothérapie de rattrapage est envisagée. Même si la sensibilité et la spécificité dans ce contexte sont élevées, l'examen peut sous-estimer le nombre de ganglions pathologiques. Les performances de l'imagerie hybride (TEP à la choline et IRM multiparamétrique) sont meilleures pour la délimitation d'atteinte ganglionnaire oligométastatique que le TEP scanner à la choline seul (72).

b) TEP scanner au PSMA

Comme pour les récurrences locales, le TEP scanner au PSMA peut permettre de rattraper les faux négatifs micrométastatiques ganglionnaires lorsque le PSA est inférieur à 2 ng/mL (67) (voir figure 10). En conséquence, l'examen permet de détecter les récurrences locales post-irradiation ou des métastases ganglionnaires à un seuil de PSA inférieur à 2 ng/mL, remettant en question le seuil établi par les critères de Phoenix de PSA au nadir + 2ng/mL pour définir la récurrence biochimique après radiothérapie (73) (74). *Jansen et al* ont montré que parmi les patients ayant reçu une radiothérapie prostatique en récurrence biochimique, le TEP scanner au PSMA permet d'identifier une récurrence locale dans 30% et une atteinte ganglionnaire ou métastatique dans plus de 50% des cas (73).

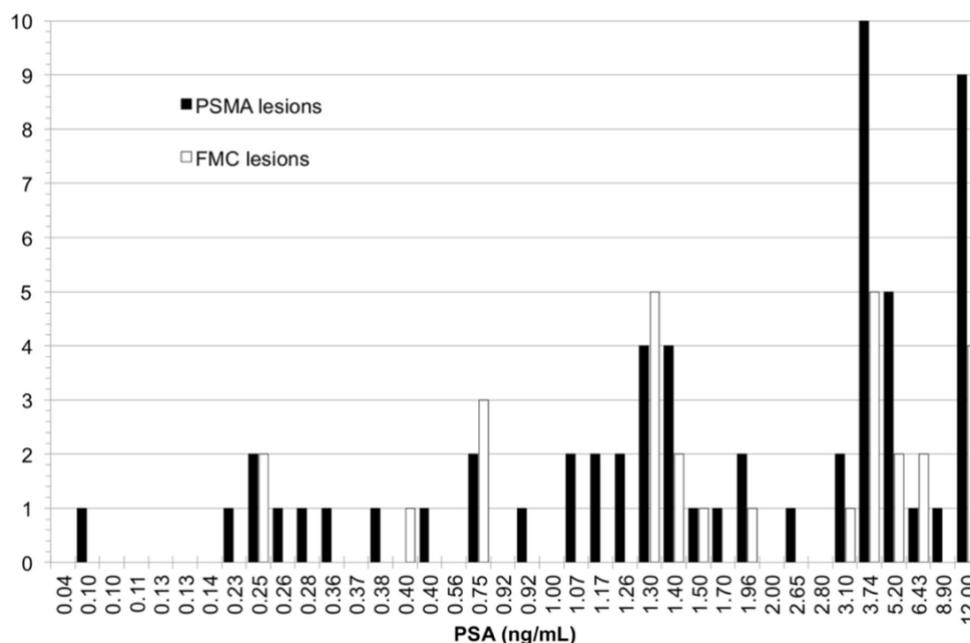


Figure 10 : Nombre total de lésions détectées par TEP à la choline (FMC) et TEP au PSMA pour chaque patient classé par valeur croissante de PSA. Le TEP au PSMA détecte plus de lésions, et plus précocement (avec un taux de PSA plus bas).

La supériorité de performance diagnostique du TEP scanner au PSMA par rapport au TEP scanner à la choline après rechute biochimique du cancer de prostate primotraité est montrée en 2015 par *Morigi et al* (66). Dans cette étude sur 38 patients en rechute biochimique d'un cancer de prostate et ayant eu le double examen TEP scanner à la choline et au PSMA en aveugle, le TEP PSMA a entraîné un impact majeur sur la prise en charge chez 34% des patients et un impact mineur sur la prise en charge de 10% supplémentaires pour un impact identique ou nul chez 55% des patients. Le taux de PSA était le facteur prédictif d'un résultat TEP positif le plus significatif ($p < 0,001$) et il permettait une détection de lésions plus précoces, c'est à dire à des taux de PSA plus bas (voir figure 10) :

- Lorsque le taux de PSA était inférieur à 0,5 ng/mL, 50% étaient positifs au TEP au PSMA versus 12,5% avec le TEP à la choline ($p = 0,03$).
- Lorsque le taux de PSA était de 0,5 à 2,0 ng/mL, 71 % étaient positifs au TEP au PSMA et 36 % étaient positifs au TEP à la choline ($p = 0,02$).
- Lorsque le PSA était supérieur à 2,0 ng/mL, 88 % étaient positifs au TEP au PSMA et 63 % étaient positifs au TEP à la choline ($p < 0,05$).

Le TEP scanner au PSMA permet d'identifier plus de récurrences locales, ganglionnaires ou métastatiques osseuses par rapport au TEP à la choline. En effet, 59 lésions ont été retrouvées avec le TEP au PSMA vs 29 lésions ($p < 0,001$) avec le TEP à la choline (voir figure 11).

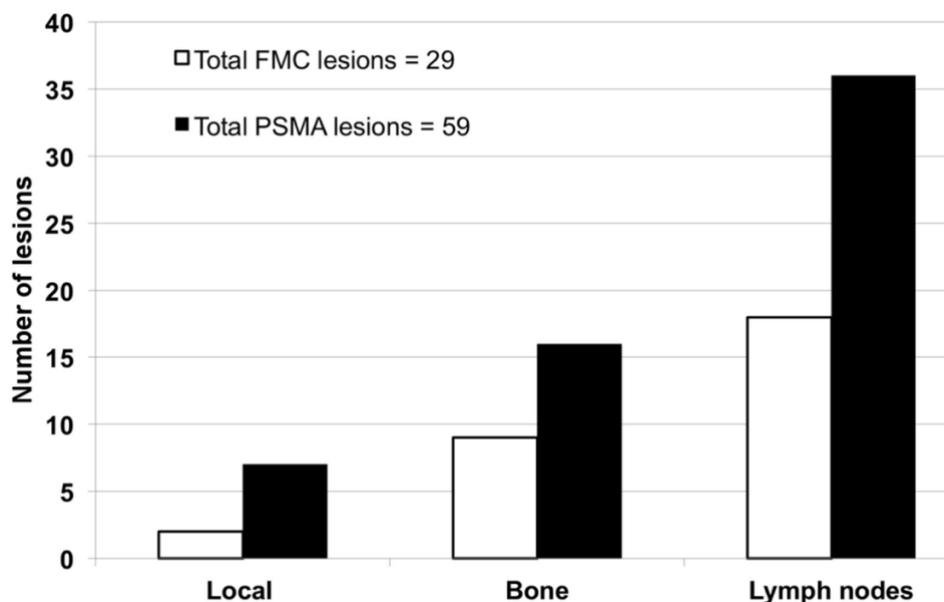


Figure 11 : Nombre total de lésions détectées par le TEP à la choline et au PSMA par site anatomique : récurrence locale, ganglionnaire et osseuse. Le TEP au PSMA détecte plus de récurrences locales, ganglionnaires et osseuses.

Néanmoins, une étude rétrospective allemande portant sur 421 patients en rechute biochimique de cancer de prostate après prostatectomie radicale a comparé la survie sans récurrence biochimique après radiothérapie de rattrapage guidée par TEP scanner à la choline vs TEP scanner au PSMA (75). Il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans récurrence biochimique à 3 ans entre les deux groupes (55% vs 63%, $p = 0,197$). Plus récemment encore, une série rétrospective hollandaise a comparé le TEP scanner au PSMA et le TEP scanner à la choline pour guider la radiothérapie stéréotaxique sur les rechutes oligométastatiques ganglionnaires de patients primotraités pour un cancer de prostate (76). Le critère de jugement était la survie sans hormonothérapie. Le TEP scanner au PSMA a permis l'inclusion des patients avec un taux de PSA significativement plus faible comparé au TEP scanner à la choline (PSA médian de 1,8 vs 4,2 ng/mL, $p=0,03$). La survie sans hormonothérapie était meilleure chez les patients en rechutes oligométastatiques diagnostiquées avec le TEP scanner au PSMA comparés à ceux diagnostiqués avec le TEP à la choline (survie médiane sans hormonothérapie de 32,7 mois vs 14,9 mois, $p=0,01$). L'avantage du TEP scanner au PSMA par rapport à la choline dans la démarche pré-thérapeutique des traitements de rattrapage du cancer de prostate reste encore à démontrer dans des essais prospectifs (voir figure 12).

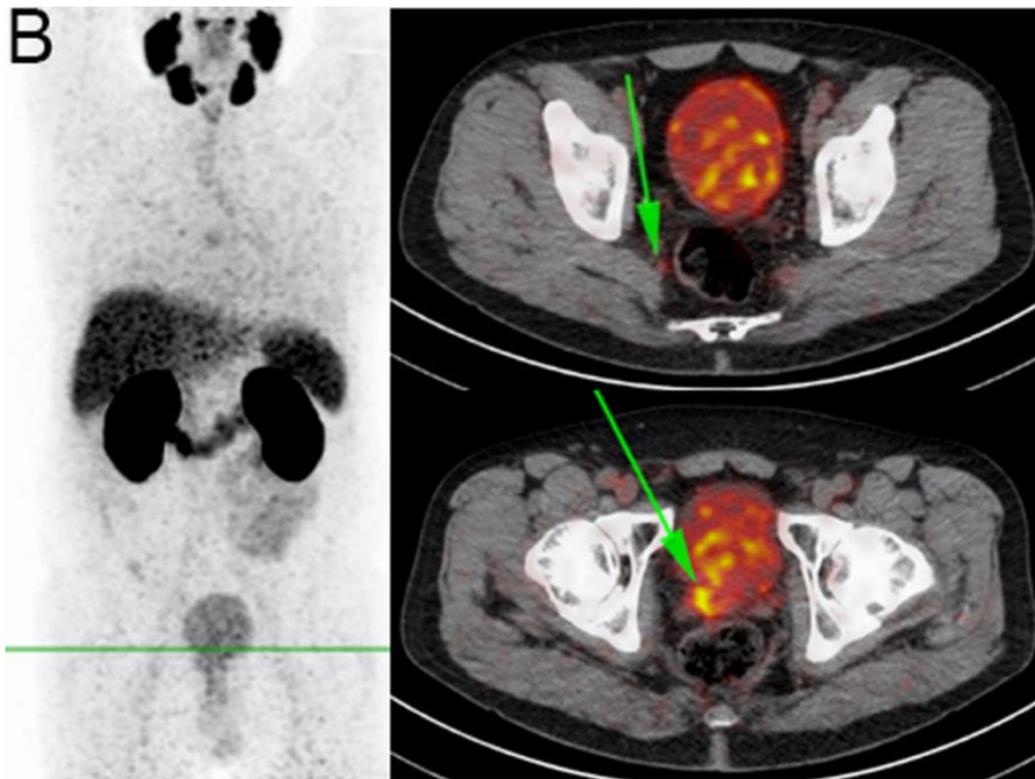


Figure 12 : Images PET scanner au PSMA d'un patient avec une rechute biochimique avec un PSA à 1,1 ng/mL (PSA nadir inférieur à 0,1 ng/mL) révélant une récurrence locale synchrone d'une évolution métastatique ganglionnaire pelvienne (flèches vertes) (73).

c) IRM pelvienne multiparamétrique

L'IRM multiparamétrique, malgré une bonne spécificité (autour de 94%) manque de sensibilité dans le diagnostic des récurrences ganglionnaires pelviennes (seulement de 41,7% contre une sensibilité 83,3% par rapport au TEP choline) d'après Radzina et al. Le nombre trop important de faux négatifs ne permet pas l'utilisation seule de l'IRM multiparamétrique pelvienne pour la recherche de récurrences de ganglionnaire pelviennes mais peut être un complément de l'utilisation du TEP choline pour la confirmation de ces récurrences (77).

d) Lymphangiographie IRM avec produit de contraste

L'IRM multiparamétrique est une imagerie peu adaptée pour rechercher une atteinte ganglionnaire corps entier (37). Cependant, l'utilisation de produit de contraste à base d'oxydes de fer super-paramagnétique en association avec l'imagerie de diffusion permet de détecter les lésions secondaires ganglionnaires avec une excellente spécificité. Meijer H et al ont rapporté une atteinte ganglionnaire microscopique en dehors du pelvis avec la lymphangiographie IRM chez 61% des patients en rechute biochimique contre 31% avec le TEP scanner à la choline (78). Ils ont montré également que la lymphangiographie IRM

pouvait être une bonne aide à la délimitation des volumes cibles ganglionnaires. Grâce à l'examen, l'équipe a pu réaliser une irradiation pelvienne de 42Gy avec boost intégré de 60 Gy sur les atteintes ganglionnaires visibles à la lymphangiographie IRM chez des patients en rechute ganglionnaire d'un cancer de prostate (79) (Voir figure 13). Malheureusement, ces agents de contraste sont peu disponibles en France.



Figure 13 : Fusion entre un scanner de simulation et une lymphangiographie IRM avec agent de contraste à base d'oxyde de fer super-paramagnétique servant à la délimitation d'un volume cible ganglionnaire iliaque externe gauche d'un patient atteint d'une rechute ganglionnaire d'un cancer de prostate oligométastatique. L'irradiation a délivré une dose de 42 Gy sur le pelvis avec boost intégré de 60 Gy sur ce GTV ganglionnaire (79).

3. Récidives dans la loge de prostatectomie

Le site préférentiel de récurrence locale au sein de la loge de prostatectomie se situe au niveau de l'anastomose vésico-urétrale, siège habituel de remaniements fibrocatriciels, à fortiori si une radiothérapie de rattrapage a été délivrée sur cette zone (80). L'IRM pelvienne multiparamétrique, avec la séquence morphologique T2, associée aux séquences dynamiques T1 après injection de gadolinium et la spectroscopie permet d'identifier la récurrence avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 95% chez une population

hétérogène de malade avec un taux de PSA à la récurrence variant de 0,1 à 11 ng/mL (52). L'interprétation des images de spectroscopie dans ce contexte est cependant moins aisée, du fait de l'influence des clips métalliques chirurgicaux sur l'homogénéité du champ magnétique (81). En ce qui concerne le TEP scanner à la choline, les performances de détection des récurrences locales dans la loge de prostatectomie sont moyennes avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 88% dans une population hétérogène de malades où le PSA à la récurrence variait de 0,3 à 12,1 ng/mL (82). Lorsque le PSA à la récurrence est inférieur à 2 ng/mL, le taux de détection de récurrence de loge chute à environ 5%. Le TEP scanner à la choline ne doit donc pas être utilisé seul dans ce contexte (83). Le TEP scanner au PSMA permet en revanche de diagnostiquer ces récurrences locales avec un taux de détection de 79% lorsque le PSA de la récurrence se situe entre 1 et 2 ng /mL et plus de 95% lorsque le PSA est supérieur à 2 ng/mL(84). Enfin, les performances de la machine hybride TEP au PSMA associée à l'IRM semblent prometteuses dans ce contexte mais la technique est peu disponible (85) (voir figure 14).

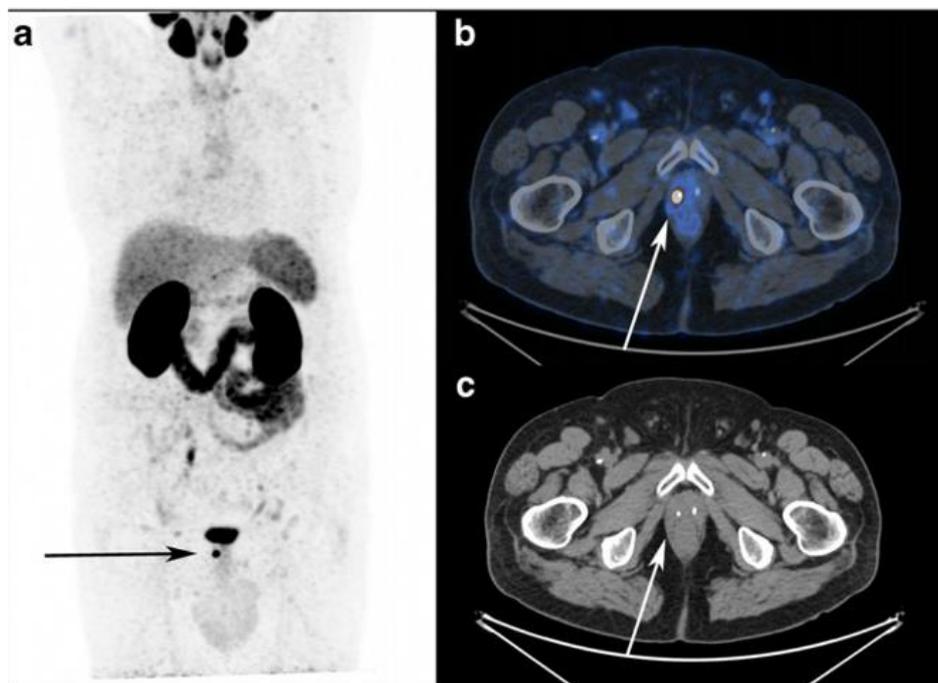


Figure 14 : Patient de 68 ans avec un cancer de prostate Gleason 8 (4+4) traité par prostatectomie radicale pT2cN0M0 , PSA nadir.à 0,01 ng/mL. Aucun traitement adjuvant n'a été prescrit et lors de la surveillance à 3 ans, apparition d'une récurrence biochimique avec PSA à 0,20 ng/mL recontrôlé à 0,26 ng/mL. PET scanner à la choline négatif. Réalisation d'un PET scanner au PSMA (images a, b et c). Visualisation d'un hypermétabolisme au sein de la loge de prostatectomie à proximité des clips chirurgicaux évocateurs d'une récurrence locale (83).

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

1. Toxicités de la radiothérapie normofractionnée en situation de rattrapage

La radiothérapie prostatique de rattrapage normofractionnée en technique 3D conventionnelle expose le patient à un haut risque de toxicité tardive urinaire (22% de grade 3 et plus à cinq ans) et digestive (près de 50% tout grade confondu à cinq ans) (86). La survie sans récurrence biochimique était d'environ 30% à cinq ans avec un contrôle local de 50% à cinq ans. De ce fait, les techniques de radiothérapie prostatique hypofractionnée en conditions stéréotaxiques ont été développées, utilisant l'avantage radiobiologique des fortes doses par fraction des tumeurs prostatiques. En effet, le rapport α/β provenant du modèle linéaire quadratique est un rapport utilisé pour mesurer la sensibilité à la dose par fraction des différents tissus (tumoraux et sains). Selon les études, le rapport α/β des tumeurs prostatiques est faible, estimé entre 1,4 et 3 constamment revu à la baisse (87). Ce rapport α/β faible est intéressant pour la recherche d'un effet différentiel avec les tissus sains péri-tumoraux, qui ont un rapport α/β plus élevé. Les fortes doses par fraction sont prétendues augmenter la probabilité de contrôle tumoral sans sur-risque de toxicités pour les organes à risque de voisinage.

2. Données de la littérature

a) Résultats des études sur la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage

Le *tableau 5* est une revue de la littérature sur les résultats d'efficacité de toxicité de la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage dans la dernière méta-analyse MASTER (88). La médiane de survie sans récurrence biochimique des patients traités par radiothérapie stéréotaxique dans ces différentes études variait de 14 à 50 mois pour une toxicité urinaire tardive de grade 3-4 qui varient de 1% à 3 ans à 9% à 2 ans et une toxicité digestive tardive de grade 3-4 nulle.

Les facteurs prédictifs d'efficacité retrouvés dans la littérature étaient (*tableau 5*):

- les schémas de réirradiation avec une BED >120 Gy dans les études de *Jerezek et al* avec respectivement une survie sans progression biochimique à 1an de 85% vs 60%, $p=0,0006$) et *Pasquier et al* avec un HR à 0,41 (IC95% 0,20 – 0,86, $p=0,018$), en analyse multivariée (89)(90).

- le score ISUP 1 initial, dans l'étude de *Pasquier et al*, était associée à une meilleure survie sans récurrence biochimique à 3 ans que les scores de risque intermédiaire ISUP 2 et 3 (*HR* à 4,39, *IC95%* 1,65 – 11,72, *p* = 0,009) et les scores de haut risque ISUP 4 et 5 (*HR* à 3,92, *IC95%* 1,47 - 10,48), en analyse multivariée (90).
- le long délai entre la fin de la première irradiation et la récurrence, dans l'étude de *Pasquier et al*, était associé à une meilleure survie sans récurrence biochimique à 3 ans (*HR* 0,87, *IC95%* 0,77-0,98, *p*=0,025), en analyse multivariée (90).
- le taux de PSA avant la réirradiation inférieure à 6,92 ng/mL, dans l'étude de *Fuller et al*, était associé à une meilleure survie sans récurrence biochimique à 5ans (78% vs 12%, *p*=0,001), en analyse multivariée (91).

Les différents facteurs prédictifs de toxicité urinaire retrouvés dans la littérature étaient (*tableau 5*) :

- les schémas de réirradiation avec une BED > 120 Gy dans l'étude de *Pasquier et al*, étaient statistiquement associés à une toxicité urinaire tardive de grade ≥ 1 accrue (*HR* à 2,96, *IC95%* 1,35-6,5, *p*=0,007) (90).
- le primotraitement qualifié « d intensif » selon *Fuller et al*, c'est à dire une chirurgie suivie d'une radiothérapie de loge ou curiethérapie ou encore une radiothérapie hypofractionnée, était significativement associé à un risque de toxicité urinaire tardive de grade ≥ 3 par rapport à une radiothérapie conventionnelle normofractionnée (*p*=0,026) (91).
- la réirradiation de loge, dans l'étude de *Jerezek et al*, était statistiquement associée à un risque accru de toxicité urinaire tardive de grade 2 (*p*=0,002) (*voir tableau 35*) (91).

Enfin, les volumes traités intraprostatiques entre les différentes études de cette méta-analyse sont très hétérogènes. Alors que *Fuller et al* proposaient une réirradiation de l'ensemble de la glande prostatique, *Meutcha et al* traitaient le volume traité de façon plus focale seulement sur la récurrence (91) (92). D'autres auteurs proposaient aussi, lorsque la topographie et la taille de la récurrence le permettaient, le traitement d'une hémiglande prostatique (90) (93).

Tableau 5: Revue de la littérature des différentes études sur la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage des cancers de prostate dans la méta-analyse MASTER.

	Leroy T (2017) (93)	Mbeutcha (2017) (92)	Jereczek (2018) (89)	Pasquier (2019) (90)	Fuller (2019) (91)
Effectif (N)	23	18	64	100	50
Oligométastatique ganglionnaire initial	0%	0%	0%	0%	0%
1 ^{ier} traitement RT ou curiethérapie	100%	100%	70%	100%	98%
1 ^{ier} traitement chirurgie	0%	0%	30%	0%	2%
Age médian (ans)	70	69	73,2	71,2	74
PSA médian prétraitement (ng/mL)	2,5	4,5	3,9	4,3	3,97
Hormonothérapie concomitante	61%	56%	25%	34%	14%
Dose médiane 1 ^{iere} irradiation (Gy)	75,6	-	70,2	74	75,6
Délai médian entre les irradiations (mois)	65	77	99,7	90	98
Schéma réirradiation BED > 120 Gy	100%	100%	53%	77%	100%
Biopsies systématiques	83%	100%	44%	100%	100%
Volume cible : Prostate totale (PT) Hémiprostate (½P) Focal (F)	PT : 83% ½P : 4% F : 13%	F : 100%	PT : 91% F : 9%	PT : 49% ½P : 18% F : 32%	PT : 100%
BRFS (%)	54% (à 2ans)	55,6% (à 1,2ans)	40% (à 2 ans)	55% (à 3ans)	60% (à 5ans)
Médiane de survie SRB (mois)	27	24	14	48	50
2 ^{nde} Récidive locale	22% (à 2ans)	20% (à 1,2ans)	28% (à 2ans)	10% (à 3ans)	6% (à 5ans)
Toxicité urinaire tardive grade 1-2	60% (à 2ans)	28% (à 2ans)	37% (à 3ans)	19% (à 3ans)	17% (à 5ans)
Toxicité urinaire tardive grade 3-4	9% (à 2ans)	6% (à 2ans)	2% (à 3ans)	1% (à 3ans)	8% (à 5ans)
Toxicité digestive tardive grade 1-2	13% (à 2ans)	6% (à 2ans)	8% (à 3ans)	1% (à 3ans)	0% (à 5ans)
Toxicité digestive grade 3-4 (%)	0% (à 2ans)	0% (à 2ans)	0% (à 3ans)	0% (à 3ans)	0% (à 5ans)
Facteurs prédictifs d'efficacité	-	-	BED>120 Gy	-ISUP initial - Délai entre irradiations -BED>120Gy	PSA avant traitement <6,92ng/mL
Facteurs prédictifs de toxicité tardive urinaire	-	-	Réirradiation loge / prostate en place	BED>120Gy	Chirurgie, curie ou stéréo / RT (fraction 2Gy)

b) Étude française en cours

Pasquier et al ont étudié de façon rétrospective l'apport de la radiothérapie stéréotaxique dans le panel thérapeutique des récidives locales intraprostatiques des cancers de prostate

préalablement irradié (90). La dose prescrite était de 36 Gy en 6 fractions. Suite aux publications de résultats très prometteurs sur l'efficacité (taux de survie sans récurrence biochimique à 3 ans de 55%) et la tolérance à 3 ans (toxicité génito-urinaire tardive de grade 2 ou plus de 20%), un essai de phase I-II (GETUG - AFU 31) est en cours (94). Les principaux critères d'inclusion sont :

- Un bon état général *Performans status* 0-1
- Une espérance de vie estimée à plus de 5 ans selon le score de Lee
- Une récurrence biochimique définie selon les critères de Phoenix (*nadir du PSA+2ng/mL*)
- Un taux de PSA à la récurrence inférieur à 10 ng/mL
- Une cinétique de temps de doublement supérieur à dix mois
- Un stade initial limité de T1 à T2c, PSA inférieur à 20 ng/mL et score de Gleason < 7
- Une récurrence de stade T1, T2 et T3a inclus diagnostiquée par IRM multiparamétrique
- Une preuve histologique de la récurrence par biopsie obligatoire
- Une absence de métastase à distance confirmée par PET scanner à la choline
- Une miction satisfaisante et un score IPSS (*annexe 8*) inférieur ou égal à 12
- Aucune contre-indication à l'IRM et la pose de fiduciel intraprostatique.
- Un volume prostatique inférieur à 80cc
- L'absence de toxicité de grade supérieur ou égal à 2 liée à la précédente irradiation
- L'absence d'antécédents de maladie inflammatoire de vessie.
- L'absence de prise d'anticoagulant
- L'absence de résection transurétrale de prostate dans les 6 mois avant la date d'inclusion
- L'absence de télangiectasies rectales de grade 3 confirmée par rectoscopie
- L'absence d'antécédent de chirurgie rectale.

En ce qui concerne la délimitation, le GTV est défini grâce à l'IRM multiparamétrique prostatique et au TEP scanner à la choline. Le CTV est défini par une marge isotropique de 5 à 7 mm autour du GTV mais doit être strictement intraprostatique (à l'exception des récurrences avec extension extra capsulaire unilatérale). Dans les cas où des biopsies seraient positives en dehors du GTV défini par l'IRM multiparamétrique et le TEP scanner à la choline, le site de biopsie positive doit être inclus dans le CTV. Les principaux organes à risques sont le rectum, la vessie, l'urètre avec un PRV autour de l'urètre de 3mm. Les contraintes dosimétriques à respecter sont :

- Pour le rectum : $V(27\text{Gy}) < 2\text{cc}$ et $V(12\text{Gy}) < 20\%$

- Pour la vessie : $V(27\text{Gy}) < 5\text{cc}$ et $V(12\text{Gy}) < 15\text{cc}$
- Pour le PRV (urètre+3mm) : $V(24\text{Gy}) < 30\%$, $V(36\text{Gy}) < 1\text{cc}$, $D_{\text{max}} < 39\text{ Gy}$

3. Autres traitements des récurrences locales après irradiation

Après diagnostic de rechute intraprostatique isolée sur terrain irradié, plusieurs autres options thérapeutiques ont été proposées dans la littérature : 1- la surveillance simple et l'hormonothérapie 2- le traitement chirurgical par prostatectomie de rattrapage, 3- les thérapies focales de rattrapage non irradiantes comme les ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) et la cryothérapie, 4- les traitements irradiants de rattrapage comme la curiethérapie (LDR, PDR et HDR) et la radiothérapie prostatique hypofractionnée en conditions stéréotaxiques. A ce jour, trois méta analyses comparent les différentes thérapies de rattrapage des récurrences intraprostatiques sur terrain irradié :

- une méta-analyse britannique en 2015, conduite par *Philippou et al* a comparé l'efficacité et la toxicité de la prostatectomie radicale à toutes les autres thérapies non chirurgicales, sur 63 études, réalisant une cohorte de 4564 patients (95).
- Une méta-analyse européenne en 2018, dirigée par *Ingrosso G. et al* a comparé l'efficacité et la toxicité des différentes thérapies non chirurgicales entre elles, sur 64 études, réalisant une cohorte de 5585 patients (96).
- Une méta-analyse américaine de 2020, pilotée par *Valle LF. et al* a comparé l'efficacité et la toxicité de toutes les thérapies de rattrapage entre elles, sur 150 études, réalisant une cohorte de 11 322 patients (88).

a) Surveillance

Considérant l'histoire naturelle du cancer de prostate lentement évolutif, la toxicité préalable des traitements curatifs antérieurs, et l'âge physiologique, la surveillance sans traitement peut être une option dans l'objectif de préservation de la qualité de vie du patient. L'indication d'un traitement de rattrapage repose sur une évaluation individuelle du risque. En effet, des données suggèrent qu'après 76 ans d'âge physiologique, avec des comorbidités et un temps doublement du PSA supérieur à 2 ans, il existe une contre-indication relative à un traitement de rattrapage (97). Les doses importantes à la vessie et au rectum sur des larges volumes ainsi que la toxicité clinique liée à la précédente irradiation peuvent être des contre-indications relatives à la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage. En conséquence,

l'indication du traitement de rattrapage du cancer de prostate est issue d'une entente pluridisciplinaire et fait l'objet d'un traitement personnalisé.

b) Hormonothérapie

L'hormonothérapie, en situation de rechute biologique isolée non métastatique n'a pas d'objectif de curabilité mais cherche à retarder une évolution défavorable de la maladie. Avant l'avènement des techniques modernes d'imagerie fonctionnelle diagnostiques et thérapeutiques de rattrapage, 93,5% des patients en rechute locale étaient traités par une hormonothérapie palliative. Les patients bénéficiant le plus de l'hormonothérapie sont les patients avec une forte suspicion de récurrence métastatique : un envahissement ganglionnaire, un envahissement des vésicules séminales, un score de Gleason supérieur ou égal à 8, une récurrence suivant l'année du traitement radical, et un temps de doublement du PSA inférieur à 10 mois. Les toxicités secondaires à l'hormonothérapie sont nombreuses : dysfonction érectile, gynécomastie, bouffées de chaleur, ostéoporose, syndrome métabolique et toxicité cardiovasculaire à long terme. L'hormonothérapie intermittente n'est pas inférieure à une hormonothérapie continue en termes de survie globale et de survie spécifique mais avec un avantage certain sur la toxicité cardiovasculaire à long terme et sur la qualité de vie (98).

c) Prostatectomie de rattrapage

La chirurgie de rattrapage par prostatectomie après radiothérapie externe ou radiothérapie est le traitement historique de référence. La méta analyse britannique de 2015, cumulant le résultat de 25 études sur une durée moyenne de 73 mois, a rapporté que la prostatectomie radicale de rattrapage permet un contrôle biochimique dans près de 54% des cas à cinq ans au prix d'une toxicité importante : 50% d'incontinence urinaire, 1,5 % de fistule, 23% de sténose urinaire et plus de 80% de dysfonction érectile (86). Des résultats comparables ont été obtenus dans la méta analyse américaine de 2020 sur un total de 1488 patients dans 21 études, avec un bénéfice de la prostatectomie de rattrapage sur la survie sans rechute biochimique de 54% à 5 ans avec un taux de toxicité sévère urinaire de 21% et digestive de près de 2% à 5 ans (88). La balance bénéfices/risques de cette intervention reste favorable seulement à une population sélectionnée par une absence de comorbidités, une absence de trouble mictionnel majeur, une maladie prostatique curable avant la radiothérapie ou curiethérapie (stade inférieur à T3b, PSA inférieur à 15 ng/mL, ISUP < 4, sans atteinte ganglionnaire) et lentement évolutive (temps de doublement du PSA supérieur à 12 mois et survenue de la récurrence biochimique au moins 2 ans à 3 ans après irradiation première.

d) Curiethérapie de rattrapage

La curiethérapie est une option thérapeutique en situation de rattrapage après radiothérapie externe. Les techniques de curiethérapie de rattrapage sont d'autant plus hétérogènes, selon les études, que les traitements de rattrapage peuvent concerner l'ensemble de la glande prostatique avec boost sur la récurrence intraprostatique macroscopiquement visible, ou être plus focaux sur un seul lobe prostatique (99). L'analyse des performances de la curiethérapie de rattrapage est rendue difficile tant il existe également une hétérogénéité dans les techniques de traitement. En effet, trois types de curiethérapie prostatique existent :

- la curiethérapie LDR ou de bas débit, nécessitant la pose de grains d'iode 125 permanents à l'intérieur de la prostate, et délivrant une dose continue jusqu'à l'arrêt d'émission du rayonnement gamma de la source radioactive.
- la curiethérapie PDR ou à débit pulsé, nécessitant la pose au bloc opératoire de guides transpérinéaux, eux même branchés de façon permanente à un projecteur de source radioactive d'Iridium 192. La délivrance du traitement se réalise par « pulses » de quelques minutes, espacés d'une heure, dans une chambre aux murs plombés et nécessite une hospitalisation de plusieurs jours.
- la curiethérapie HDR ou de haut débit, technique la plus récente, nécessite toujours la pose de guides transpérinéaux au bloc opératoire. La délivrance du traitement diffère du PDR et est réalisée sous forme de séances biquotidiennes de plusieurs Gy dans un bunker plombé lors d'une hospitalisation en secteur conventionnel puisque le branchement au projecteur de source d'Iridium 192 entre les séances n'est pas nécessaire.

Dans la méta-analyse britannique de 2015, 14 études portaient sur la curiethérapie de rattrapage sans différencier les techniques LDR, PDR ou HDR dans l'analyse. La technique HDR était majoritaire. La survie sans rechute biochimique à cinq ans était de 46,5% pour une toxicité génito-urinaire à cinq ans de grade supérieur ou égal à 2 assez faible : 12 % d'incontinence urinaire, 60% des dysfonction érectiles, 2% de fistule vésico-rectales et 5% de sténose urinaire à 5 ans (95). Dans la méta-analyse européenne de 2018, 22 études traitants de la curiethérapie de rattrapage ont été analysées ensemble (en majorité des curiethérapies HDR et LDR). Les curiethérapie HDR étaient délivrées soit en une seule fraction de 19 Gy, soit deux fractions de 11 Gy, soit trois fractions de 10 Gy, soit quatre fractions de 7 à 8 Gy ou six fractions de 6 Gy. La dose de prescription de la curiethérapie LDR dépassait 100 Gy dans quasi toutes les études. La seule étude utilisant la curiethérapie PDR portait sur une dose de prescription de 60 Gy. L'analyse globale a montré que le

contrôle biochimique à 5 ans de la curiethérapie de rattrapage (toutes techniques confondues) était de 69%. Pour la toxicité de grade supérieure ou égale à 2 à cinq ans de recul, le taux d'incontinence était de 3% seulement, le taux d'obstruction urinaire de 4%, le taux de sténose urinaire de 2%, de fistule vésico-rectale de 1% et un taux de dysfonction érectile entre 75 et 95% (96). Enfin, dans la méta-analyse américaine MASTER de 2020, les analyses des techniques de curiethérapie HDR et PDR sont faites séparément. En ce qui concerne la curiethérapie HDR, 586 patients dans 16 études ont été analysées ensemble. Le traitement de rattrapage a concerné en moyenne 85% de la glande prostatique. La survie sans rechute biochimique à 5 ans était de 60% pour un taux de toxicité urinaire sévère de 8% à 5 ans sans aucune toxicité digestive sévère. Pour les résultats de la curiethérapie LDR, 495 patients dans 22 études ont été analysées ensemble. Le traitement de rattrapage a concerné en moyenne 92% de la glande prostatique. La survie sans rechute biochimique était de 56 % à 5 ans pour une toxicité urinaire et digestive supérieure ou égale à 2 respectivement de 8% et 1,5% à 5ans (88). Un essai multicentrique de phase II CAPRICUR est en en attente de publication (77). Dans cet essai, une dose de 90 Gy est délivrée à l'ensemble de la prostate, avec une surimpression focalisée de la zone de récurrence détectée par IRM multiparamétrique jusqu'à 144 Gy. A la fin de l'intervention de pose de matériel, il est réalisé une injection d'acide hyaluronique au niveau de l'interface prostate rectum pour augmenter la distance entre la partie postérieure de la prostate et le mur antérieur du rectum pour diminuer la dose reçue par ce dernier.

e) HIFU de rattrapage

L'HIFU ou ultrasons focalisés de haute intensité est une thérapeutique non chirurgicale mais invasive, utilisant l'effet thermique et la cavitation pour créer des dommages tissulaires intraprostatiques. Une IRM multiparamétrique est nécessaire en pré-thérapeutique et la procédure est guidée par une échographie endorectale. La méta-analyse britannique de 2015 rapportait pour l'HIFU de rattrapage une survie sans rechute biochimique à 5 ans de près de 54%, avec une toxicité de grade supérieur ou égal à 2 à cinq ans, non négligeable, puisque le taux d'incontinence urinaire est de 42%, le taux de dysfonction érectile de 72%, un taux de fistule de 2,5% et un taux de sténose urinaire de 17% (86). De même, la méta-analyse européenne de 2018, sur un total 12 études, retrouvait un taux de contrôle biochimique de 58% à 5 ans. La toxicité de grade supérieure ou égale à 2 à cinq ans rapportée est un taux d'incontinence urinaire de 28%, un taux d'obstruction urinaire de 26%, et de sténose urinaire de 9% (96). Dans la méta-analyse américaine MASTER, l'HIFU de rattrapage a été évaluée

sur un total de 20 études dont 7 prospectives. La survie sans récurrence biochimique était de 54% à 2 ans pour une toxicité urinaire et digestive de grade supérieur ou égal à 2 à cinq ans respectivement de 23% et 1,6% (88).

f) *Cryothérapie de rattrapage*

La cryothérapie est une seconde technique non chirurgicale invasive proposée dans les traitements de rattrapage après irradiation. La technique consiste à insérer des aiguilles de cryothérapie intraprostatiques en transpérinéal sous contrôle échographique intra rectal. L'effet thérapeutique repose sur l'effet thermique de congélation à -40°C du tissu, conduisant à une apoptose par dénaturation protéique, à la rupture des membranes cellulaires par les cristaux de glace, et à des microthromboses vasculaires. Dans la méta-analyse britannique de *Philippou et al* de 17 études portaient sur la cryothérapie de rattrapage. La survie sans rechute à 5 ans était de 46,5% pour un taux d'incontinence urinaire de près de 12%, de dysfonction érectile de près de 60%, de fistule vésicorectale de quasi 2% et enfin de sténose urétrale autour de 5% (grade supérieur ou égal à 2 à cinq ans de suivi) (95). Dans la méta-analyse menée par Ingrosso et al en 2018, la cryothérapie de rattrapage assurait un contrôle biochimique à 2 ans de 60%. Concernant la toxicité, bien que les caractéristiques des patients entre les études ne soient pas très homogènes, l'incontinence urinaire était de 12%, le taux d'obstruction urinaire de 5%, de fistule uréthrorectale de 1% tout grade confondu et aucune sténose urinaire à 2 ans de suivi en moyenne. Les douleurs périnéales étaient rapportées seulement avec la cryothérapie avec un taux autour de 8% à 2 ans de suivi en moyenne et la prévalence des dysfonctions érectiles étaient autour de 37% (96). Enfin, la dernière méta-analyse américaine MASTER, rapportait une survie sans récurrence biochimique à 5 ans chez les patients traités par cryothérapie de rattrapage de 50% à 5 ans de suivi pour 15% de toxicité urinaire de grade supérieur ou égal à 2 et 1,7% de toxicité digestive de grade supérieur ou égal à 2 à 5 ans (88).

4. Comparaison des différents traitements de rattrapage

L'hétérogénéité des caractéristiques des patients dans les différentes études rend difficile l'extrapolation des résultats. Toutefois, l'existence des trois méta-analyses sur les performances des différents traitements de rattrapage du cancer de prostate préalablement irradié en rechute locale, permet une validité externe assez robuste. *Philippou et al* ont comparé, dans la méta-analyse britannique, l'efficacité et la toxicité des différents

traitements de rattrapage entre eux (95). Aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée entre la prostatectomie radicale et les autres traitements de rattrapage. Néanmoins, il apparaissait que le taux d'incontinence urinaire était significativement moindre après curiethérapie de rattrapage, cryothérapie ou HIFU de rattrapage qu'après prostatectomie radicale ($p < 0,001$). De même, le taux de dysfonction érectile était significativement plus élevé après prostatectomie radicale qu'après cryothérapie de sauvetage ($p = 0,005$). Enfin, le taux d'incontinence urinaire est significativement plus élevé après HIFU de rattrapage qu'après curiethérapie ($p = 0,002$) ou après cryothérapie de rattrapage ($p = 0,001$) (95).

De la même manière, *Ingresso G. et al*, dans la méta-analyse européenne, ont comparé l'efficacité et la toxicité des différents traitements de rattrapage non chirurgicaux entre eux. Le taux de contrôle biochimique à 5 ans était en moyenne de 64% (IC95% 59 - 70) toute technique de rattrapage confondue. Néanmoins, le contrôle biochimique à 5 ans était significativement moins bon avec l'HIFU (58% IC95% 47-68) qu'avec la curiethérapie (69% IC95% 62-76) ou la radiothérapie en condition stéréotaxique de rattrapage (69% IC95% 53-83) $p < 0,05$. En ce qui concerne la toxicité, le taux d'incontinence urinaire toute technique confondue était de 12% (IC95% 8- 17) à 5 ans. Le taux d'incontinence urinaire était significativement plus faible avec la curiethérapie (3% IC95% 0-6) ou la stéréotaxie de sauvetage (3% IC95% 0-13) qu'avec l'HIFU 28% (IC95% 19-38 $p < 0,05$). Le taux d'obstruction urinaire était également significativement plus faible avec la radiothérapie stéréotaxique (4% IC95% 0-12) et avec la curiethérapie (4% IC95% 1-8) qu'avec l'HIFU de sauvetage (26% IC95% 15-39 $p < 0,05$). Le taux de sténose urétrale toute technique confondue était de 2% (IC95% 1-5). La cryothérapie était significativement moins pourvoyeuse de sténose urétrale (0% IC95% 0-1) que l'HIFU (9% IC95% 5-13) mais entraînait significativement plus de douleurs périnéales autour de 8% (IC 95% 3-15) que le reste des traitements ($p < 0,05$). Enfin, les résultats des taux de dysfonction érectile sont à mettre en balance avec l'utilisation concomitante de l'hormonothérapie, agissant comme cofacteur confondant dans l'analyse des résultats (96).

Enfin, *Valle LF et al* dans la dernière méta-analyse de 2020, ont aussi comparé les performances en termes d'efficacité et de toxicité de la prostatectomie radicale aux autres thérapeutiques de rattrapage. Les techniques de radiothérapie stéréotaxique et de curiethérapie HDR de rattrapage ne concernent en moyenne respectivement 61% et 85% de la glande prostatique. Cette épargne de volume traité a des conséquences sur la toxicité

puisque les complications génito-urinaires sévères à 5 ans sont significativement moindre avec la radiothérapie stéréotaxique (5,6% IC95% 1,4 – 12) et la curiethérapie (9,6% IC 6,0-13,9) que la prostatectomie radicale (21% IC95% 16-26 $p<0,05$). Cette différence de complications génito-urinaires avec la prostatectomie radicale ne se retrouvent pas avec l'HIFU, la cryothérapie ou la curiethérapie LDR où quasiment l'ensemble de la glande prostatique en moyenne est retraité (entre 86 et 93%). La curiethérapie HDR de rattrapage est également significativement moins toxique sur le plan des complications digestives sévères que la prostatectomie radicale (0% vs 1,5% $p=0,003$). Sur le plan de l'efficacité, l'ensemble des techniques de rattrapage semblent statistiquement équivalentes à la prostatectomie radicale avec un taux de survie sans rechute biochimique autour de 50% à 5 ans. On note cependant que la survie sans rechute biochimique à 2 ans de l'HIFU de rattrapage est statistiquement inférieure à celle de la prostatectomie radicale (52% vs 72% $p<0,001$). Il en est de même pour la radiothérapie stéréotaxique si on considère toujours la survie sans rechute biochimique à 2 ans (58% vs 72% $p=0,03$). Ces différences d'efficacité disparaissent après 5 ans de suivi (88).

D. Radiothérapie des rechutes ganglionnaires

Le traitement historique des rechutes oligométastatiques ganglionnaires après traitement radical du cancer de prostate est l'hormonothérapie dès la rechute biochimique, à visée palliative (100). L'hormonothérapie intermittente n'est pas inférieure à une hormonothérapie continue dans ce contexte (101). L'avènement de l'imagerie moderne multimodale permet de définir précisément les atteintes métastatiques ganglionnaires à la rechute biochimique. Le traitement chirurgical par curage sélectif ganglionnaire de rattrapage permet un contrôle biochimique de près de 30% à 5 ans au prix d'une toxicité post opératoire importante (près de 20% de complications de grade 3 et plus à type de lymphocèle pelvien et infection post opératoire nécessitant une nouvelle intervention chirurgicale) (102). De ce fait, les thérapies non chirurgicales de rattrapage ont un intérêt majeur. Deux techniques de radiothérapie se confrontent alors : la radiothérapie normofractionnée extensive et la radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques plus limitée en volume.

1. Radiothérapie extensive pelvienne de rattrapage

La radiothérapie extensive pelvienne de rattrapage à la récurrence biochimique du cancer de prostate primotraité est utile lorsque la suspicion d'une invasion locorégionale micrométastatique est forte : un PSA à la récurrence supérieur à 10 ng/mL, un temps de doublement du PSA inférieur à 6 mois ou une atteinte ganglionnaire multiple (103). Le bénéfice de la radiothérapie pelvienne extensive est connu lorsque le risque d'invasion micrométastatique ganglionnaire pelvien est de plus de 15% dans le cancer de prostate localisé à haut risque calculé grâce à la formule de Roach (104). L'irradiation pelvienne peut être associée à une hormonothérapie longue ou intermittente (88). L'essai de phase II OLIGOPELVIS GETUG P07 proposait une irradiation pelvienne de sauvetage de 54 Gy avec surimpression de dose jusqu'à 66 Gy sur les atteintes ganglionnaires visibles au TEP scanner à la choline associée à une hormonothérapie de six mois (105). Devant de bons résultats précoces sur 67 patients en termes de toxicités urinaires et digestives (10% de toxicité urinaire et 2% de toxicité digestive de grade 2 ou plus à 2ans) et sur les résultats préliminaires de l'efficacité (73% et 58% de réponse complète à 2 ans et 3 ans avec une PFS médiane de 45 mois), un essai de phase III, OLIGOPELVIS 2 est en cours (106). Dans l'essai de phase II PEACE V, *Bruycker et al* évaluent l'intérêt d'une irradiation extensive pelvienne (107). Ainsi, les auteurs comparent dans une population de cancer de prostate en oligoprogression diagnostiqué par TEP scanner au PSMA, un traitement ciblé sur les

ganglions atteints (par radiothérapie hypofractionnée stéréotaxique ou par curage chirurgical sélectif) à une irradiation pelvienne prophylactique de 45 Gy (avec soit surimpression sur les volumes cibles ganglionnaires jusqu'à 66 Gy soit curage sélectif chirurgical). Une hormonothérapie de 6 mois y est associée dans les 2 groupes. L'essai est en cours.

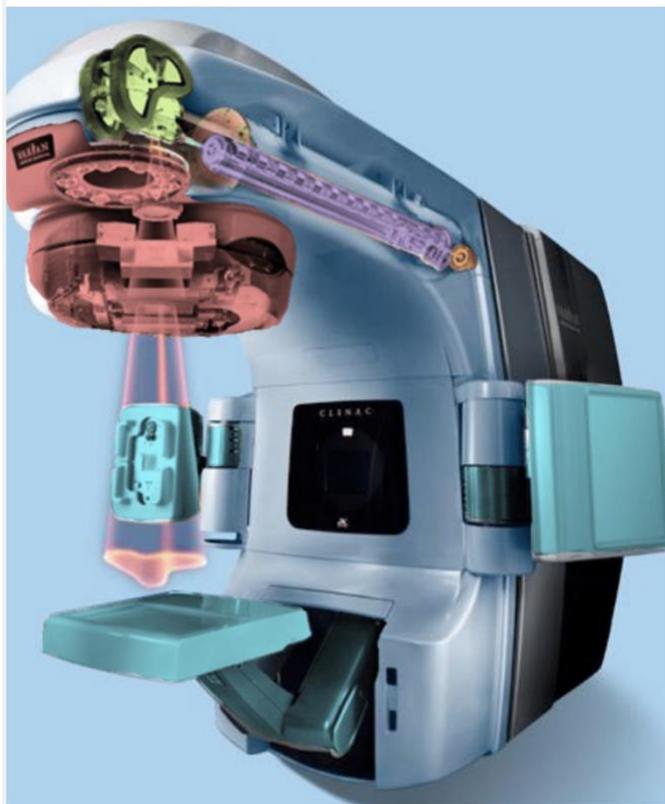
2. Radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire de rattrapage

La publication de l'essai SABR COMET fut une révolution dans le domaine de la cancérologie. Les résultats ont montré que les patients souffrant d'un cancer oligométastatique ganglionnaire bénéficiaient d'une radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques à visée curative (47). Quarante-deux patients atteints d'une maladie oligométastatique (entre 1 et 5 lésions) étaient randomisés entre un traitement standard (tel que chimiothérapie ou hormonothérapie palliative) et radiothérapie stéréotaxique de tous les sites ganglionnaires métastatiques. Vingt et un pourcent des patients de l'étude avaient un primitif prostatique. L'étude était positive avec une survie globale augmentée passant de 28 mois avec le traitement palliatif standard à 41 mois avec la radiothérapie ablative en conditions stéréotaxiques des sites ganglionnaires atteints. Dans le cancer de prostate en oligoprogression ganglionnaire, les patients éligibles à une thérapie focale des métastases ganglionnaires seraient ceux avec un risque moindre d'atteinte micrométastatique extra pelvienne à savoir un taux de PSA à la récurrence biochimique inférieur à 10 ng/mL, un temps de doublement du PSA de plus de 6 mois et une atteinte ganglionnaire unique sur les différents examens d'imagerie (103). L'*European Association of Urology* a publié en 2015 une revue de la littérature sur le traitement curatif des métastases ganglionnaires par radiothérapie stéréotaxique ou curage sélectif (108). Les doses prescrites allaient de 18 à 24 Gy en une fraction, de 24 à 36 Gy en trois fractions, de 28 à 36 Gy en cinq ou six fractions ou 50 Gy en dix fractions. Sur les études rétrospectives dans lesquelles la radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire de rattrapage était proposée sans irradiation prophylactique pelvienne concomitante, il apparaissait que la moitié des patients avaient un contrôle biochimique persistant à 3 ans sans aucune toxicité de grade 3 ou plus (109) (110). Les rechutes sont dans près de deux tiers des cas ganglionnaires et l'utilisation répétée de la radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire ou osseuse permet de retarder l'initiation de l'hormonothérapie palliative de 2 ans (111). Il n'existe presque aucune donnée dans la littérature concernant la radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire en rechute sur pelvis préalablement irradié à titre prophylactique. Sur la série italienne menée par *Jereczek et al*,

huit des seize patients avec un cancer de prostate en oligoprogression ganglionnaire ont reçu une réirradiation ganglionnaire hypofractionnée en conditions stéréotaxiques de 33 Gy en 3 fractions de 11 Gy avec un étalement de 5 jours alors que le pelvis avait reçu au préalable une dose prophylactique de 45 Gy en schéma normofractionnée. Avec un suivi de 30 mois, 62 % des patients avaient une réponse complète et aucune progression locale n'a eu lieu dans les zones ganglionnaires réirradiées. On retrouvait une toxicité urinaire de grade 3 de 8% à 30 mois et aucune toxicité digestive de grade 2 ou plus (112). En gynécologie, *Ling et al* ont publié une série rétrospective de 20 patientes traitées par radiothérapie stéréotaxique pour une récurrence ganglionnaire en territoire préalablement irradié de néoplasie gynécologique (majoritairement col de l'utérus et endomètre). La dose était de 40 à 45 Gy en 5 fractions. Avec un suivi de 31,2 mois, le contrôle local à 3 ans était de 61,4% et la survie globale de 51,9 mois (113). En conclusion, la radiothérapie stéréotaxique ganglionnaire en territoire irradié offre de bons résultats en terme de contrôle local. Le principal écueil est la toxicité de grade 3 urinaire ou digestive potentielle.

E. Place de l'IRM Linac dans le traitement des récurrences intraprostatiques et ganglionnaires

Un linac (*ou Accélérateur Linéaire*) est un accélérateur d'électrons et permet la production de photon par rayonnement de freinage. Le rayonnement X ainsi obtenu est modulé par des mâchoires et des collimateurs dans la tête d'irradiation pour ensuite avoir une conformation optimale des faisceaux de photons à la zone à traiter dans le corps du patient. Un accélérateur conventionnel est disposé d'un système d'imagerie permettant le repositionnement du patient avant chaque séance, soit de manière embarquée (OBI pour Board Imager) avec des images de type kV ou CBCT soit par le linac lui-même (images de type MV) (*voir figure15*).



- CANON ELECTRON
- SECTION ACCELERATRICE
- DEVIATION
- TETE D'IRRADIATION :
 - Collimation,
 - Systèmes de sécurité
- SYSTÈME D'IMAGERIE (MV+KV)



MODULATEUR

Dispositif de production de l'onde électromagnétique (Magnétron ou Klystron)

Systèmes d'alimentations
Systèmes informatiques...

Figure 15 : Schéma explicatif montrant le principe de fonctionnement d'un LINAC « classique » et de ses différents composants.

La difficulté de coupler dans une même machine imageur IRM et faisceau de rayons X provient de 2 problèmes physiques. Le champ magnétique de l'IRM va perturber les électrons accélérés dans le linac, tandis que les ondes radiofréquence (RF) du linac vont perturber les séquences d'imagerie de l'IRM. L'ingénierie a conçu des cages de Faraday autour du linac pour isoler les deux systèmes. Ainsi Viewray a développé une machine associant une IRM 0,35 T (Tesla) et un linac 6 MV (MRidian) (voir figure 16). La seconde génération du MRidian permet d'améliorer la balistique du traitement et donc les performances dosimétriques, à l'aide d'une modulation d'intensité des faisceaux de type step and shoot. La modulation d'intensité des faisceaux est permise grâce à des incidences multiples du bras sans irradiation lors du mouvement du bras entre deux positions, et à l'utilisation de segments dans chaque position de bras, c'est-à-dire des mini faisceaux avec une position déterminée des lames du collimateur multilames ou MLC. Une imagerie IRM est réalisée lors de chaque séance, permettant un suivi continu de la cible en cours d'irradiation (tracking) via des acquisitions ciné-IRM (114)(106). Le système est doté d'un TPS (*Treatment Planning System*) spécifique permettant d'adapter le plan de traitement à l'anatomie du jour.

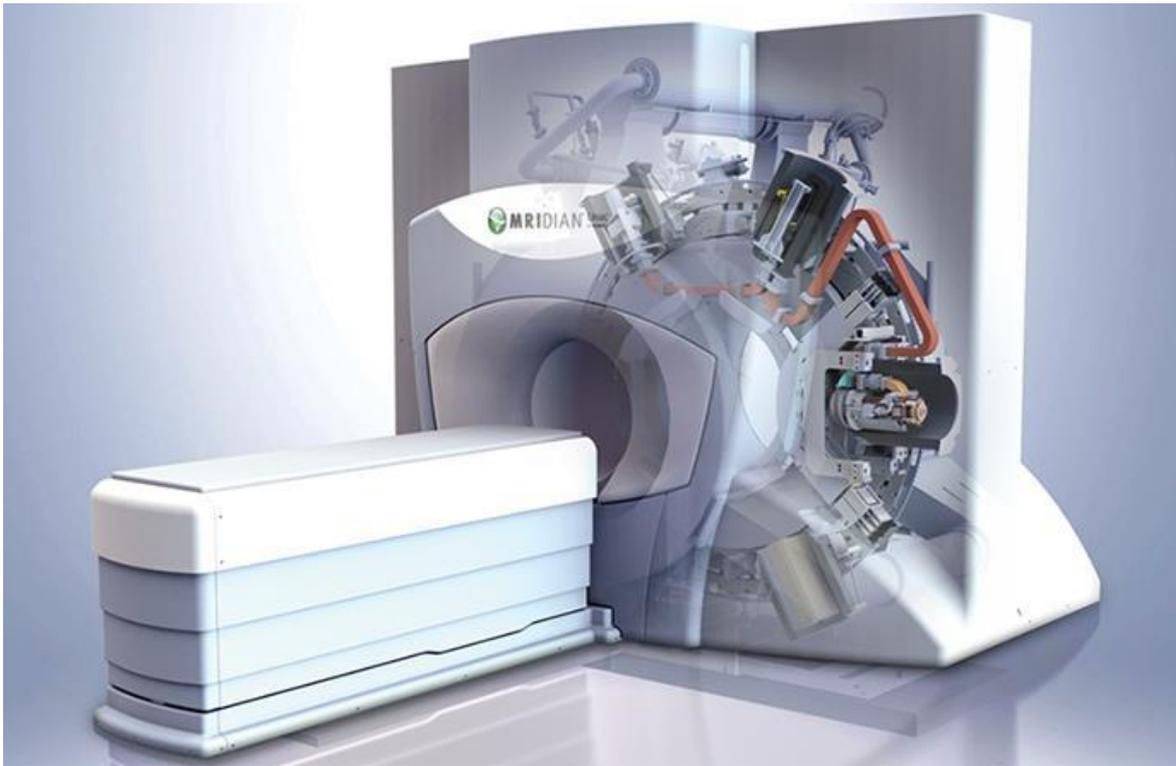


Figure 16 : Représentation du MRidian de Viewray®

La réirradiation prostatique semble être une indication intéressante de traitement par radiothérapie en condition stéréotaxique guidée par IRM. En effet, l'IRM est une modalité d'imagerie non irradiante qui permet un fort contraste des tissus mous pelviens. En conséquence, la cible thérapeutique intraprostatique peut être visualisée et suivie en temps réel, indépendamment de la présence de fiduciels. De même le rectum, la vessie et l'urètre sont visualisés et redélinés quotidiennement permettant leur protection optimale lors de la délivrance du traitement. *Hedge et al* ont montré l'utilité du suivi de la prostate par ciné-IRM lors du traitement par IRM Linac (115). Sur un accélérateur « conventionnel », si l'état de réplétion vésicale peut être contrôlée sur l'imagerie de repositionnement, l'éventuel passage d'un gaz dans le rectum ne peut être anticipé, ce qui entraîne un surdosage au niveau du rectum et un sous-dosage prostatique. L'IRM Linac permet un suivi de la cible en temps réel en visualisant les déplacements et les déformations de la prostate mais aussi les modifications intrafractions de réplétion de la vessie et du rectum. La prostate subit des mouvements de translation et de bascule, liés à l'état de réplétion de la vessie et du rectum. Pendant la radiothérapie, la prostate connaît des déformations en inter et intrafractions (116). C'est par l'utilisation de fiduciels intraprostatiques et par l'étude des images issues des

acquisitions de type ciné-IRM qu'une estimation de ces mouvements a été possible (117). Les déplacements maximums de la prostate sont de 1,5cm dans l'axe antéro-postérieur, 1cm dans l'axe cranio-caudal et jusqu'à 0,6 cm dans l'axe latéral (115). Grâce à l'excellente résolution spatiale de l'IRM (de l'ordre du millimètre) et de l'acquisition de type ciné IRM (plusieurs images par seconde), le suivi du mouvement prostatique intra et interfraction est possible en l'absence de pose de fiduciels intraprostatique. Un mouvement du volume cible prévisionnel (PTV) prostatique ou ganglionnaire en dehors des limites fixées par le médecin et le physicien le jour de la séance va interrompre momentanément l'irradiation jusqu'au retour au sein du volume prédéfini. Cette technique permet une délivrance plus exacte de la dose planifiée. De même, les cibles ganglionnaires abdominopelviennes sont des cibles mobiles, dépendantes selon leurs localisations des mouvements diaphragmatiques, du péristaltisme intestinal ou encore du niveau de réplétion des organes creux tels que la vessie et le rectum. L'irradiation ganglionnaire par IRM Linac permettrait alors une meilleure couverture des volumes cibles ganglionnaires à l'instar des récidives intraprostatiques, mais aussi une meilleure protection des organes à risque autour via la visualisation de la cinétique de ces organes en temps réel.

F. Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude étaient de présenter les résultats de la réirradiation prostatique et pelvienne chez les patients traités à l'ICM sur le MRidian® pour une récidive d'un cancer de prostate et de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs de toxicité ou de survie sans récidive biochimique.

III. MATERIELS ET METHODES

A. Sélection des patients

Tous les patients traités sur le MRidian® à l'Institut du Cancer de Montpellier pour une récurrence pelvienne (intraprostatique ou ganglionnaire) ont été inclus. Deux cohortes ont été alors étudiées : une cohorte de patients présentant une récurrence locale (RL) en territoire irradié et une cohorte de patients présentant une récurrence ganglionnaire (RG). Un même patient pouvait être inclus dans chacune des deux cohortes. Les critères d'inclusion pour les deux cohortes étaient les suivants :

- un bon état général avec un *Performans status* selon l'OMS entre 0 et 2
- une absence de contre-indication à l'IRM (claustrophobie, corps étranger métallique dans le champ de traitement, pacemaker non IRM compatible...)
- les patients présentant un cancer de prostate localisé, traité localement et dont une des composantes du primo traitement était obligatoirement une radiothérapie prostatique ou une curiethérapie
- un délai entre les deux irradiations supérieure à 12 mois
- une absence de toxicité gastro-intestinale ou génito-urinaire liée à la première irradiation de grade supérieur à 2 selon la 5^{ème} version du CTCAE.
- L'absence de métastases à distance confirmée par un examen d'imagerie nucléaire (TEP scanner à la choline +/- PSMA).

Les critères d'inclusion spécifiques de la cohorte RL étaient une récurrence pelvienne :

- soit histologiquement prouvée
- soit à haut niveau d'évidence avec un faisceau d'arguments biologiques (augmentation du PSA confirmés sur deux prélèvements successifs), morphologiques (lésion suspecte sur l'IRM) et métaboliques (hyperfixation significative au TEP scanner à la choline soit intraprostatique soit dans la loge de prostatectomie préalablement irradiée).

Les critères d'inclusion spécifiques de la cohorte RG étaient les suivants :

- une augmentation du PSA confirmés sur deux prélèvements successifs
- une fixation significative au TEP à la choline ou au PSMA centrée sur un ganglion pelvien ou abdominal.

B. Suivi clinique et paraclinique

Tous les patients traités étaient évalués et suivis de manière prospective avant, pendant (une fois par semaine) et après le traitement lors des consultations de suivi à 6 semaines, puis à 3, 6 et 12 mois. Il était noté en pré-thérapeutique, les deux ou trois derniers dosages du PSA en ng/mL pour calculer le temps de doublement du PSA (en mois). Le temps de doublement est un facteur prédictif validé de récurrence biochimique après prostatectomie radicale (32). A chaque consultation, les toxicités urinaires et digestives étaient relevées et gradées selon le CTCAE v5.0. La surveillance biologique de l'efficacité précoce du traitement par le PSA était réalisée à chaque consultation de suivi. Dans les cas où le PSA augmentait lors d'un examen systématique de surveillance, il était reconstrôlé lors de la consultation suivante. La survie sans récurrence biochimique (SSRB ou BRFS) était le temps entre la date du dosage de PSA préthérapeutique et la date de dosage du PSA à la confirmation de la récurrence biochimique. Si l'augmentation du PSA se confirmait, un TEP scanner à la choline était réalisé pour rechercher soit une progression métastatique à distance, soit une deuxième récurrence pelvienne locale ou ganglionnaire. Si le TEP scanner à la choline ne montrait aucune cible, un TEP scanner au PSMA était réalisé. Pour chaque patient présentant une seconde récurrence locale, les images du TEP à la choline (ou au PSMA si disponibles), confirmant le diagnostic de seconde récurrence, étaient fusionnées avec les images IRM de simulation. Ainsi, une comparaison avec le plan de traitement initial et les images TEP à la seconde récurrence permettait de savoir si la récurrence se situait à l'intérieur, à l'extérieur, ou en bordure du champ de traitement (dans les 5 premiers mm autour du PTV).

C. Procédure de traitement :

La procédure de traitement a été précédemment décrite par *Michalet et al* (118).

1. Simulation

Tous les patients avaient une double simulation : un scanner de simulation en position de traitement suivi d'une IRM de simulation sur le MRidian à 0,35T avec des acquisitions en séquence TRUFISP (T1/T2 en respiration libre ou bloquée selon les localisations ganglionnaires traitées, de 17 à 173 secondes, résolution de 1,5 x 1,5 mm, champ de vue de 45 x 30 x 36 cm à 45 x 45 x 24 cm maximum). La simulation était réalisée consécutivement dans une même demi-journée pour assurer la reproductibilité de la configuration

anatomique. Une IRM de simulation 1,5T en conditions de traitement était également réalisée afin d'aider à la délimitation.

2. Prescription du traitement

Le GTV était délimité après fusion multimodalités en utilisant les informations des imageries de simulation (IRM à 0,35T et scanner) et des imageries diagnostiques (scanner, IRM diagnostique à 1,5T avec séquences T2, T1 avec injection de gadolinium, diffusion et PET à la choline ou au PSMA). Les organes à risque étaient délimités sur l'imagerie de simulation du MRidian® non injectée. Le PTV était défini par addition d'une marge isotropique de 3 à 5 mm autour du GTV. Si nécessaire, un PTV optimisé était défini comme suit : $PTV_{opti} = PTV - OAR + 5mm$. La planification du traitement était réalisée sur le TPS Viewray®, avec normalisation sur la D50 (100% de la dose couvre 50% du volume cible) assurant une couverture de 95% du volume cible par l'isodose 95%.

3. Contraintes de dose

Les contraintes de dose utilisées dans les réirradiations intraprostatiques pour les organes à risque étaient celles du protocole GETUG-AFU 31 (119). Pour les réirradiations pelviennes ganglionnaires, les contraintes de doses étaient celles classiquement admises dans la littérature sur la radiothérapie hypofractionnée extra-crânienne (120) (121) (voir *tableau 6*).

Tableau 6 : Contraintes de dose utilisées pour la radiothérapie hypofractionnée guidée par IRM

Protocole GETUG 31 (5 fractions)	Contraintes
Paroi rectale	V27 < 2cc
	V12 < 20%
Paroi vésicale	V27 < 5cc
	V12 < 15%
Urètre	V36 < 1cc
Urètre + 3mm	Dmax < 39Gy
	V24 < 30%
Autres organes à risque (5 fractions)	
Estomac	Dmax < 32 Gy
	V18 < 5cc
Duodénum	Dmax < 32 Gy
	V18 < 5cc
Intestin grêle	Dmax < 32 Gy
	V19,5 < 5cc
Colon	Dmax < 32 Gy
	V25 < 5cc
Canal médullaire	Dmax < 25 Gy
Reins	Reins totaux : V17,5Gy > 200cc
	Rein homolatéral : V14,5Gy > 130cc

4. Description de la procédure de traitement adaptatif

Tous les patients étaient centrés sur le volume cible après acquisitions de l'image IRM 0,35T du jour (protocole d'imagerie identique à celui de la simulation à savoir en séquence TRUFISP). Après recalage rigide sur le GTV, les contours des OAR étaient propagés de manière élastique sur l'image IRM du jour. Si les contours des OAR n'étaient pas optimaux, ils pouvaient être modifiés online par le radiothérapeute. Le plan initial était ensuite évalué par le physicien et par le médecin sur l'image du jour. Si toutes les contraintes de doses étaient respectées, le traitement était effectué avec le plan initial (fractions non adaptées). Dans le cas contraire, en cas de couverture tumorale insuffisante ou de doses inacceptables aux OAR, le plan initial était optimisé par le TPS intégré (fractions adaptées). La carte de densité électronique (transférée depuis le scanner de simulation sur l'image IRM du jour) et le contour de la peau étaient vérifiés pour s'assurer du recalcul correct du plan. Une assurance qualité du nouveau plan optimisé était conduite au travers d'un recalcul de plan par un second algorithme Monte Carlo avant l'irradiation. Le suivi de la cible était réalisé en choisissant une structure avec un contraste suffisant sur des acquisitions ciné-IRM

sagittales. Le faisceau d'irradiation s'arrêtait quand plus de 5% de la structure suivie dépassait de 3mm ou plus de sa position initiale. La procédure de traitement est résumée dans la *figure 17*.

D. Extraction de données métaboliques

Pour chaque patient inclus dans la cohorte RL et la cohorte RG, les images de PET scanner à la choline (ou au PSMA si disponible) ayant conduit au diagnostic de récurrence pelvienne étaient extraites en format DICOM à partir du PACS. À l'aide du logiciel LIFEX®, les volumes cibles hyperfixants étaient délimités manuellement. À partir de la segmentation manuelle, le logiciel calculait les valeurs des intensités métaboliques de fixation maximales, et moyennes classiquement utilisées en médecine nucléaire (SUV max, SUV moyen manuel). À partir du contour manuel, une délimitation semi-automatique était réalisée avec un seuillage minimum à 40% du SUVmax. Une nouvelle valeur appelée SUV moyen semi-automatique est alors calculée. Par définition, les valeurs de SUV max étaient identiques que les délimitations soient manuelles ou semi-automatiques. La délimitation semi-automatique est réalisée pour réduire le risque d'erreur inter et intra-observateur sur le SUV moyen. Enfin, le délai entre l'injection du radiotracer et l'acquisition de l'imagerie TEP était relevé.

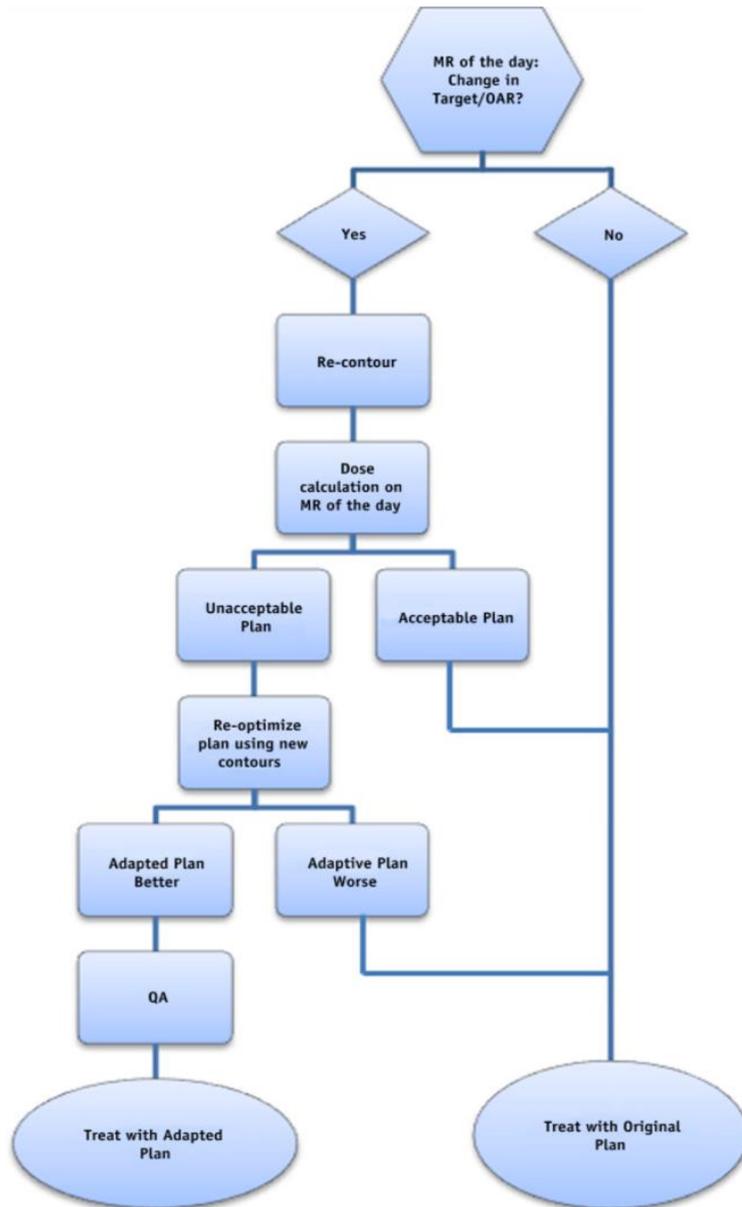


Figure 17 : Organigramme d'après Acharya et al décrivant la procédure de traitement classiquement utilisée lors de la radiothérapie adaptative guidée par IRM (122).

E. Évaluation dosimétrique

Afin d'évaluer l'intérêt du traitement adaptatif, lors de chaque séance adaptée, le plan prédit (plan initial appliqué aux images du jour) et le plan délivré (nouveau plan adapté aux images du jour) étaient comparés a posteriori entre eux et avec le plan dosimétrique initial. Les couvertures tumorales (V100 et V95% au PTV) et les contraintes de doses aux OAR étaient comparées.

F. Recherche des facteurs prédictifs d'efficacité et de toxicité

Pour chaque patient ont été relevés :

- la présence ou non d'une résistance à la castration (définie comme une élévation du PSA à deux reprises sous hormonothérapie ou sous effet rémanent d'une hormonothérapie ancienne avec testostérone effondrée)
- la dose de la première irradiation pelvienne (en Gy)
- l'intervalle de temps (en mois) entre la fin de la première et le début de la seconde irradiation
- la présence ou non d'un traitement concomitant à la seconde irradiation
- l'état général via le *Performans status* selon l'OMS
- le dosage du PSA préthérapeutique en ng/mL à la récurrence
- le calcul du temps de doublement du PSA en mois à l'aide de la formule suivante :
$$PSA\ DT = \ln 2 \times IT / ((\ln (PSA\ final) - \ln (PSA\ initial)))$$
 où IT est l'intervalle de temps entre le dosage des deux PSA.
- le groupe ISUP avant primo-traitement
- les toxicités génito-urinaires tardives liées à la première irradiation selon le CTCAE v5.0
- le taux d'apoptose lymphocytaire radio induit ou RILA exprimé en % à l'aide d'un prélèvement de deux tubes de sang totaux

G. Analyses statistiques

Les facteurs prédictifs de récurrence et de toxicité étaient analysés statistiquement par test de Wilcoxon apparié. Une régression logistique a été effectuée pour déterminer les facteurs en lien avec la toxicité. Les p-values fournies avec la régression logistique étaient issues du test du rapport de vraisemblance. Les Odds Ratios (OR) sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95%. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse de la survie sans récurrence et pour estimer les taux et les temps médians de survie. Les distributions de survie ont été comparées par le test du rapport de vraisemblance. Les Hazard Ratios (HR) et leurs IC95% ont été estimés par un modèle à risque proportionnel de Cox. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de significativité était fixé à 5% ($p < 0.05$). Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA v16.0.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du centre et tous les patients ont signés un consentement éclairé avant le traitement.

IV. RESULTATS

A. Population de l'étude

Entre le 21 octobre 2019 et le 7 mai 2021, soixante-dix-sept patients consécutifs ont été inclus : soixante-et-un patient ont été inclus dans la cohorte récurrence locale (RL) et vingt-deux patients dans la cohorte récurrence ganglionnaire (RG). Six patients ont été inclus à la fois dans l'une et dans l'autre des deux cohortes. Les données ont été recueillies de manière prospective. Les caractéristiques initiales des patients sont présentées pour chaque cohorte dans les paragraphes suivants.

B. Résultats pour la cohorte récurrence locale (RL)

1. Caractéristiques initiales

Les caractéristiques initiales des patients de la cohorte (RL) sont présentées dans les *tableaux 7 et 8*. Soixante et un patients ont été inclus. L'âge médian était de 75 ans. En ce qui concerne l'anatomopathologie initiale, les différents groupes histopronostiques ISUP étaient plutôt répartis de façon homogène : quinze patients (25%) avaient un cancer de prostate ISUP 1, vingt-six patients (43%) étaient ISUP 2 et 3 et enfin dix-huit patients (31%) étaient ISUP 4 ou 5. La dose médiane de la première irradiation était de 74 Gy. L'intervalle médian entre les deux irradiations était de 82 mois. Le PSA médian avant le traitement était de 3,45 ng/mL pour un temps de doublement du PSA médian de 7,6 mois. La quasi-totalité des patients (92%) avaient un excellent état général (PS 0 ou 1 selon l'OMS). Huit patients (13%) ont reçu une hormonothérapie concomitante de première génération et un seul patient (2%) avait en plus une hormonothérapie de seconde génération. Cinquante patients (82%) étaient sensibles à la castration alors que 11 patients (18%) étaient résistants. Six patients (10%) avaient une atteinte ganglionnaire associée qui fixait au TEP scanner à la choline.

En ce qui concerne le primotraitement, la radiothérapie associée ou non à une hormonothérapie concernait 70% des patients. La majorité (54%) avait bénéficié d'une radiothérapie prostatique seule, et 16% avaient déjà bénéficié de traitements non irradiants de rattrapage (3% des patients avaient déjà reçu un traitement de rattrapage par HIFU, 11% des patients une hormonothérapie intermittente palliative et 2% une chimiothérapie de première ligne métastatique).

Tableau 7: Caractéristiques initiales des patients de la cohorte RL. Données quantitatives.

Variables	N=61	Min	Max	Médiane	Moyenne
Age	61	56	93	75	74,28
Dose 1 ^{ère} irradiation (Gy)	58	66	100	74	74,14
Intervalle entre les 2 irradiations (mois)	61	19	252	82	100,38
Taux de PSA avant réirradiation (ng/mL)	61	0.34	34.7	3.45	5,92
Temps de doublement PSA (mois)	61	0.8	144	7.6	15,24
Score IPSS	58	0	33	5.5	7,82
RILA (%)	32	11	41	23	23,12

Tableau 8: Caractéristiques initiales des patients de la cohorte RL. Données qualitatives

Variables	N = 61
<u>Traitement concomitant</u>	
Non	52 (85%)
Hormono 1 ^{ère} G	8 (13%)
Hormono 2 ^{nde} G	1 (2%)
<u>Castration</u>	
Sensible	50 (82%)
Résistant	11 (18%)
<u>Traitements antérieurs</u>	
RT (HT) seule	33 (54%)
RT (HT) + HIFU rattrapage	2 (3%)
RT (HT) + hormono palliative	7 (10%)
RT (HT) + chimio palliative	1 (2%)
RT (HT) + curiethérapie (boost)	1 (2%)
Chirurgie + RT loge seules	12 (20%)
Chirurgie + RT loge + HIFU (rattrapage)	1 (2%)
Chirurgie + RT loge + hormono palliative	2 (3%)
Curiothérapie seule	1 (2%)
Curiothérapie + HIFU (rattrapage)	1 (2%)
<u>État général selon OMS</u>	
0	30 (49%)
1	26 (43%)
2	5 (8%)
<u>Groupe ISUP initial</u>	
1	15 (25%)
2 - 3	26 (44%)
4 - 5	18 (31%)
<u>Atteinte ganglionnaire associée</u>	
Non	55 (90%)
Oui	6 (10%)

Trois patients ont reçu une curiethérapie prostatique (un patient en boost après radiothérapie externe, un patient en traitement exclusif et un dernier patient a reçu un traitement de rattrapage par HIFU après curiethérapie en primotraitement). Enfin, quinze patients (25%) ont eu une chirurgie par prostatectomie radicale associée à une radiothérapie de rattrapage de la loge prostatique. Parmi ces derniers, 12 patients (20%) n'avaient reçu aucun autre traitement de rattrapage avant la seconde irradiation alors qu'1 patient (2%) avait déjà reçu de l'HIFU et deux patients (3%) étaient déjà sous hormonothérapie intermittente palliative.

2. Toxicités tardives séquellaires de la première irradiation

Le *tableau 9* résume les toxicités tardives séquellaires de la première irradiation prostatique. Sur le plan des toxicités urinaires, onze patients (18%) avaient une dysurie de grade 1-2, treize patients (22%) avaient une incontinence urinaire de grade 1-2. Dix-neuf patients (31%) avaient une pollakiurie de grade 1-2 et deux patients (3%) avaient une hématurie de grade 1. Le score IPSS médian après la première irradiation était de 5,5. Deux patients (3%) avaient des brûlures mictionnelles de grade 1. Sur le plan des toxicités digestives, trois patients (5%) avaient une diarrhée de grade 1, deux patients (3%) une constipation de grade 1, trois patients (5%) des rectorragies de grade 1-2 et un seul patient avait des douleurs rectales de grade 1. Le score médian du test RILA recueilli chez trente-deux patients était de 23%.

Tableau 9 : Toxicités tardives séquellaires de la première irradiation, cohorte RL (61 pts)

Toxicités urinaires	N (%)	Toxicités digestives	N (%)
Dysurie		Diarrhée	
Grade 0	50 (82%)	Grade 0	59 (97%)
Grade 1	9 (15%)	Grade 1	2 (3%)
Grade 2	2 (3%)	Constipation	
Incontinence urinaire		Grade 0	59 (97%)
Grade 0	48 (79%)	Grade 1	2 (3%)
Grade 1	9 (15%)	Rectorragie	
Grade 2	3 (5%)	Grade 0	58 (95%)
Grade 3	1 (2%)	Grade 1	2 (3%)
Pollakiurie		Grade 2	1 (2%)
Grade 0	42 (69%)	Douleurs rectales	
Grade 1	17 (28%)	Grade 0	60 (98%)
Grade 2	2 (3%)	Grade 1	1 (2%)
Hématurie			
Grade 0	59 (97%)		
Grade 1	2 (3%)		
Brulures			
Grade 0	59 (97%)		
Grade 1	2 (3%)		

3. Caractéristiques initiales des données métaboliques issues des TEP scanners

Le tableau 10 synthétise les caractéristiques initiales des données métaboliques extraites des TEP scanners grâce au logiciel LIFEX®. Les TEP scanners à la choline étaient utilisés pour le diagnostic de récurrence locale. Six patients (10%) ont eu un TEP scanner au PSMA (TEP scanner à la choline non contributif) et un patient n'a pas fait de TEP scanner. Les données métaboliques ont pu être extraites pour 54 patients seulement car pour certains patients ayant réalisé leur TEP scanner en externe, les images TEP avec correction de l'atténuation n'étaient pas disponibles ou non exploitables par le logiciel. Le délai médian entre l'injection du radiotracer et l'acquisition de l'image était de 60 minutes. Le SUVmax médian de la récurrence locale diagnostiquée était de 9,53. Le volume métabolique médian, considéré comme étant la récurrence locale était de 3,99 cc (min=0,78 cc, max=71,44 cc) lorsque le contourage de l'hyperfixation est manuel. Ce volume médian se réduisait à 2,44 cc (min=0,71cc, max=32,52 cc) lorsqu'un contourage semi-automatique sur 40% des plus

hautes valeurs de SUV de l'hyperfixation était appliqué. La médiane du SUV moyen avec le contourage manuel était de 4,47 (min=1,82 max=10,00) et de 5,49 (min=2,39, max=12,22) avec la délimitation semi-automatique. Il existait une différence statistiquement significative entre les médianes des volumes métaboliques et de SUVmoyen, obtenus par délimitation manuelle et par délimitation semi-automatique ($p < 0,01$).

Tableau 10 : Données métaboliques des récurrences locales extraites sur LIFEX® à partir des TEP scanners diagnostiques scanners (à la choline et au PSMA).

Variables	Médianes (min-max)	p value
Temps injection / acquisition (minutes)	60	-
SUV max (choline)	9,53 (3,76 -20,4)	
Délimitation manuelle		$p < 0,001$
Volume métabolique (cc)	3,99 (0,78-71,44)	
SUV moyen (choline)	4,47 (1,82– 10,00)	
Délimitation semi-automatique		
Volume métabolique (cc)	2,44 (0,71- 32,52)	
SUV moyen (choline)	5,49 (2,39-12,22)	

Les figures 18 et 19 représentent les distributions des différents volumes métaboliques (SUVmax et SUVmoyen) issus des TEP scanners à la choline.

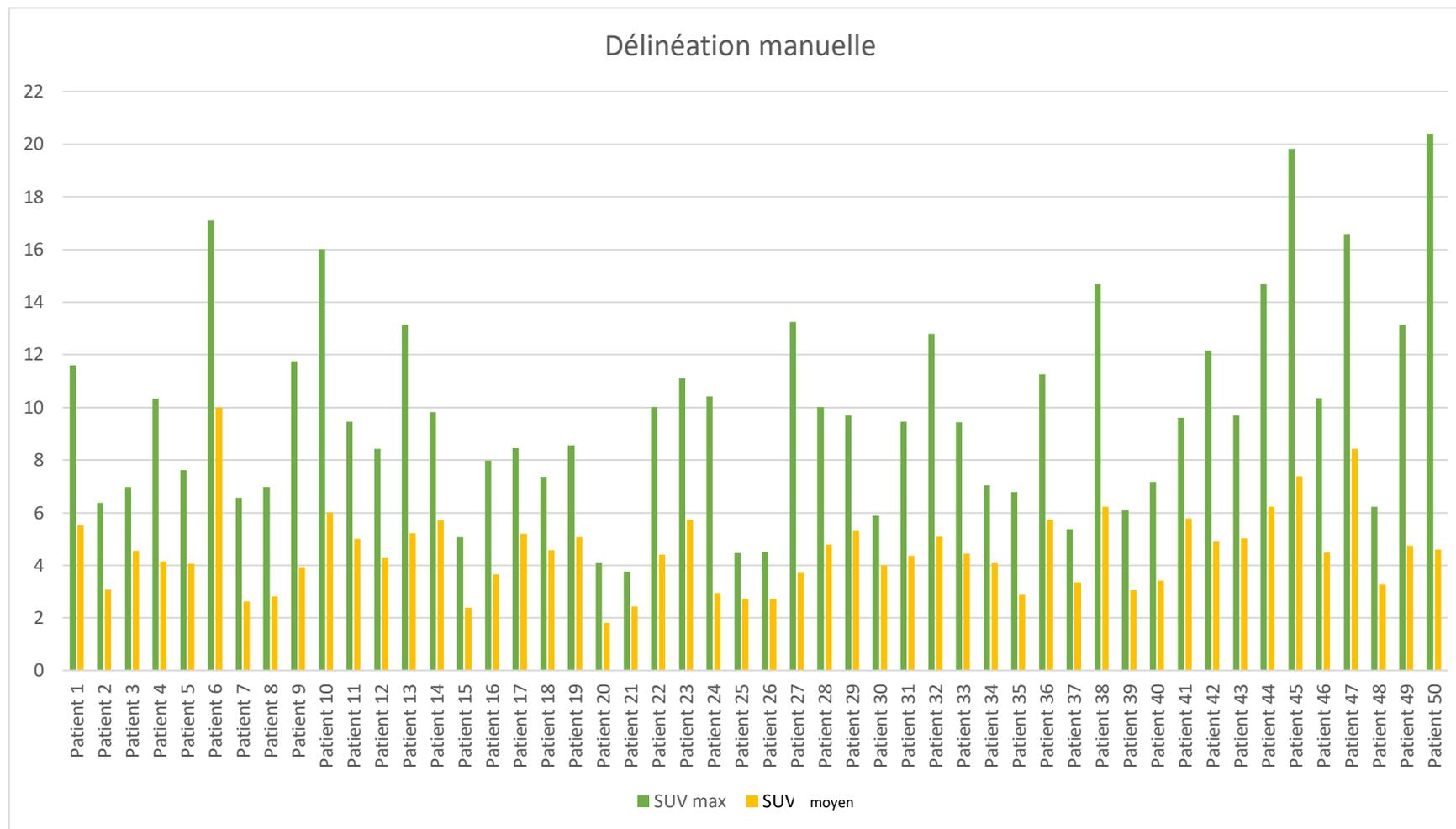


Figure 18 : Distribution des intensités métaboliques de fixation obtenues par délinéation manuelle à partir des TEP scanner à la choline sur LIFEX® pour 50 patients.

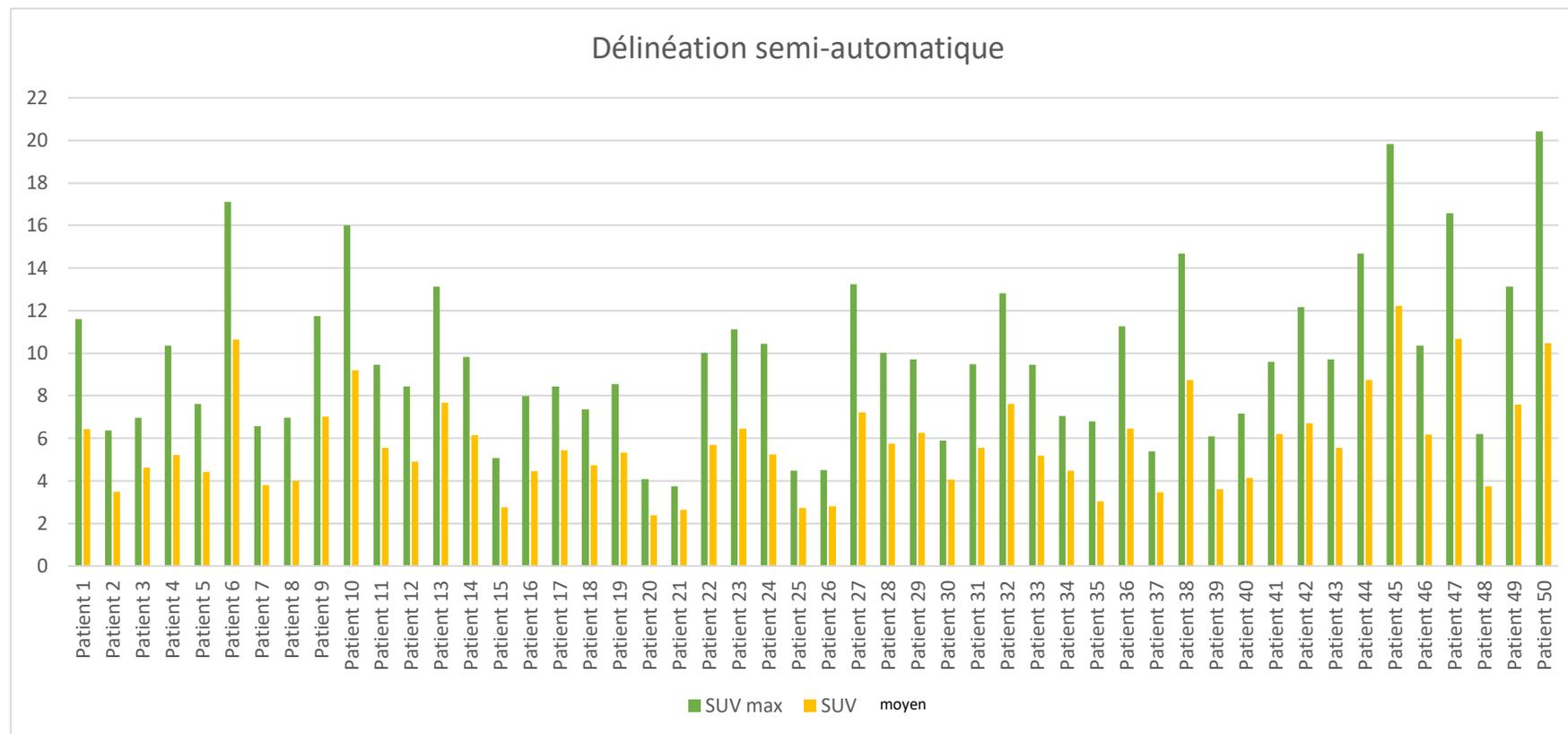


Figure 19 : Distribution des intensités métaboliques de fixation obtenues par délinéation semi-automatique, à partir des TEP scanners à la choline sur LIFEX® pour 50 patients.

4. Résultats dosimétriques

La dose prescrite était de 30 Gy en cinq fractions de 6 Gy pour la majorité des patients (82%). Six patients (10%) ont reçu une dose totale de 27,5Gy en cinq fractions de 5,5 Gy, trois patients (5%) ont reçu une dose totale de 25 Gy en cinq fractions de 5 Gy et un patient a reçu une dose totale de 38,7 Gy en neuf fractions de 4,3 Gy. L'étalement médian était de 11 jours (minimum 9jours, maximum 31 jours). La durée médiane d'une séance était de 45 minutes (minimum 30 min, maximum 95min). Le volume traité médian était de 7,61 cc (minimum 1cc, maximum 61cc). Les séances ont été réalisées de manière adaptative pour 78% des patients. L'ensemble des résultats dosimétriques et des comparaisons entre les trois plans sont présentées dans le *tableau 11*.

Le plan planifié correspondait au plan validé initialement avant le début du traitement. Le plan prédit correspondait au plan planifié appliqué aux modifications anatomiques quotidiennes (après redélimitation des OAR). Le plan délivré correspondait au nouveau plan (après adaptation ou optimisation dosimétrique) recalculé quotidiennement après modifications anatomiques. Pour les paramètres dosimétriques de couverture du PTV (V100% et V95%), il y avait un bénéfice statistiquement significatif à adapter le traitement (plan délivré meilleur que le plan prédit). En effet, la couverture du PTV montrait un gain de 10% entre les V100% médians prédit et délivré (68% vs 58%, $p<0,01$), et un gain de 2% entre les V95% médians prédits et délivrés (96% vs 94%, $p<0,01$) (*voir figure 20*). De plus, sur le seul paramètre V100% du PTV, la dosimétrie délivrée était meilleure que la dosimétrie planifiée (68% vs 57%, $p<0,01$).

Enfin, les doses médianes reçues par le rectum (V27=0,21cc et V12=11%), la vessie (V27=3,0 cc et V12= 5%), l'urètre (V36=0cc) et le PRV urètre + 3mm (V24=24%) sur le plan délivré étaient en deçà des seuils de tolérance. Toutes les doses reçues par les OAR étaient significativement identiques entre les plans délivrés et prédits ($p>0,05$). Pour certains patients, il existait même un bénéfice dosimétrique du traitement adaptatif sur la protection du rectum et de la vessie (V27Gy rectale et V12 Gy vésicale). (*voir figure 21*).

Tableau 11: Comparaison statistiques par test de Wilcoxon apparié entre les trois plans dosimétriques (planifié, prédit et délivré) pour les patients traités pour une réirradiation de récurrence locale de cancer de prostate . Il y a des différences significatives entre les plans lorsque la p-value est inférieure à 0,05.

Variables dosimétriques	Planifié médian (min-max)	Prédit médian (min-max)	Délivré médian (min-max)	p-value		
				Planifiée / Prédite	Planifiée / Délivrée	Prédite / Délivrée
PTV V100% en %	57 (50-100)	58 (31-100)	68 (50-100)	0.001	<0.001	<0.001
PTV V95% en %	96 (90-99)	94 (89 - 98)	96 (91-99)	<0.001	0.300	<0.001
Rectum V27 en cc	0,16 (0-1,83)	0,21 (0 -1,43)	0,21 (0-1,42)	0.004	0.003	0.467
Rectum V12 en %	11 (0-20)	11 (0-21)	11 (0-19)	0.482	0.199	0.421
Vessie V27 en cc	0 (0-4,97)	1,0 (0-3,58)	3,0 (0- 4,84)	0.469	0.650	0.580
Vessie V12 en %	3 (0-15)	5 (0-17)	5 (0-14)	0.004	0.010	0.563
Urètre V36 Gy en cc	0 (0-0)	0 (0-0,02)	0 (0 -0,02)	0.157	0.157	.
(Urètre + 3 mm) V24 Gy en %	28 (0-100)	23 (0-100)	24 (0-100)	0.450	0.135	0.900

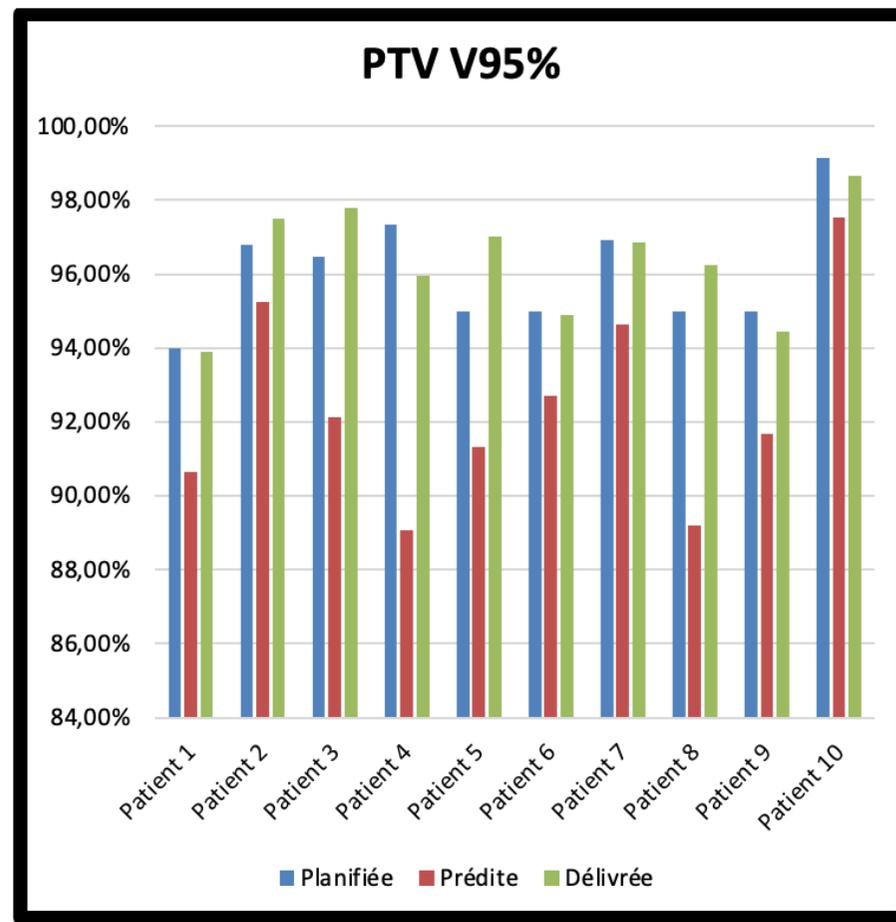
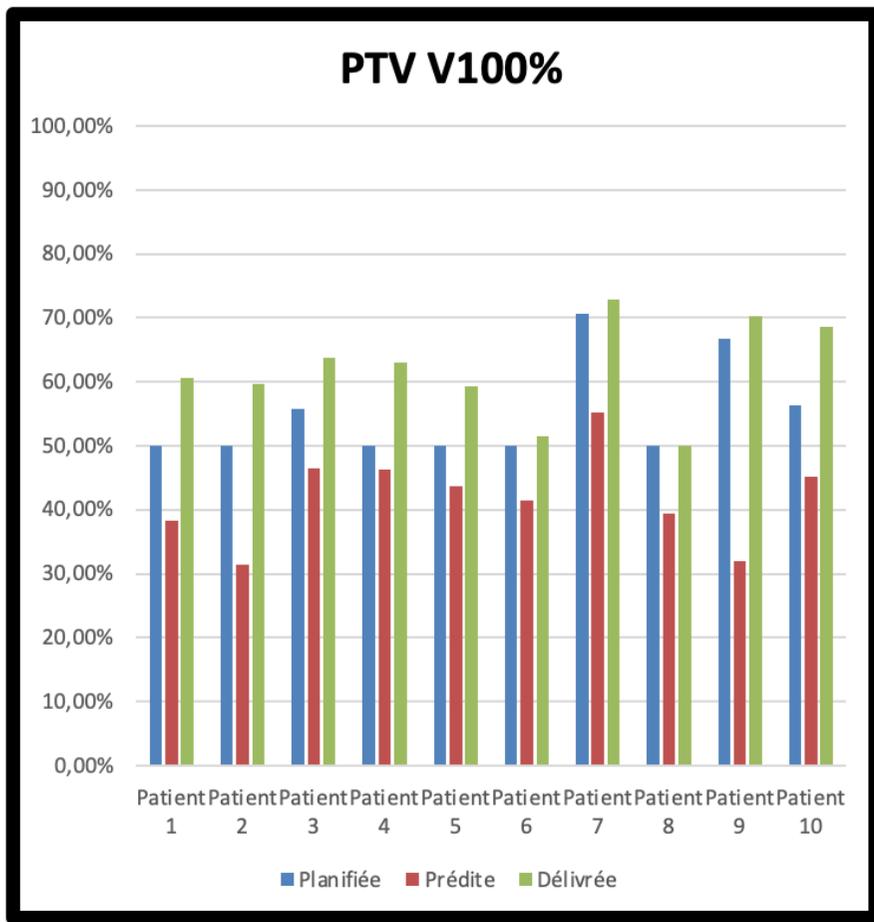


Figure 20 : Comparaison des résultats dosimétriques moyens obtenus pour les dix patients ayant le plus de bénéfices de l'adaptation sur la couverture tumorale (plan planifié en bleu, prédit en rouge et délivré en vert) pour le PTV V100% et le PTV V95%.

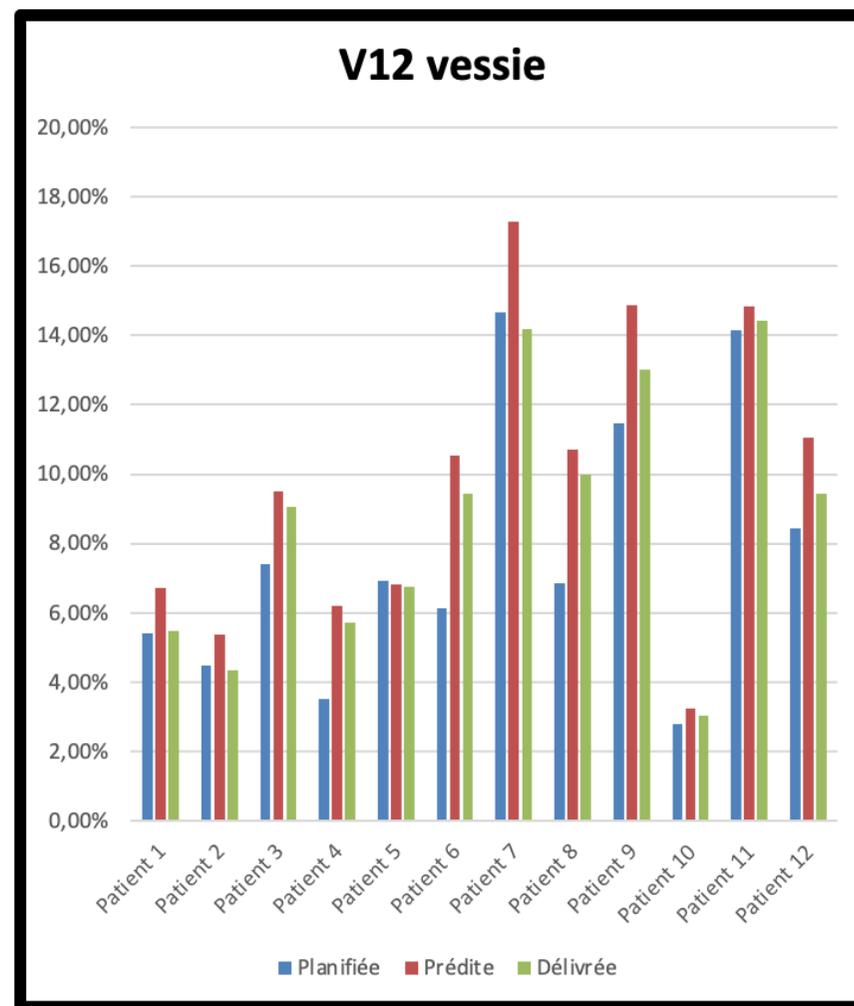
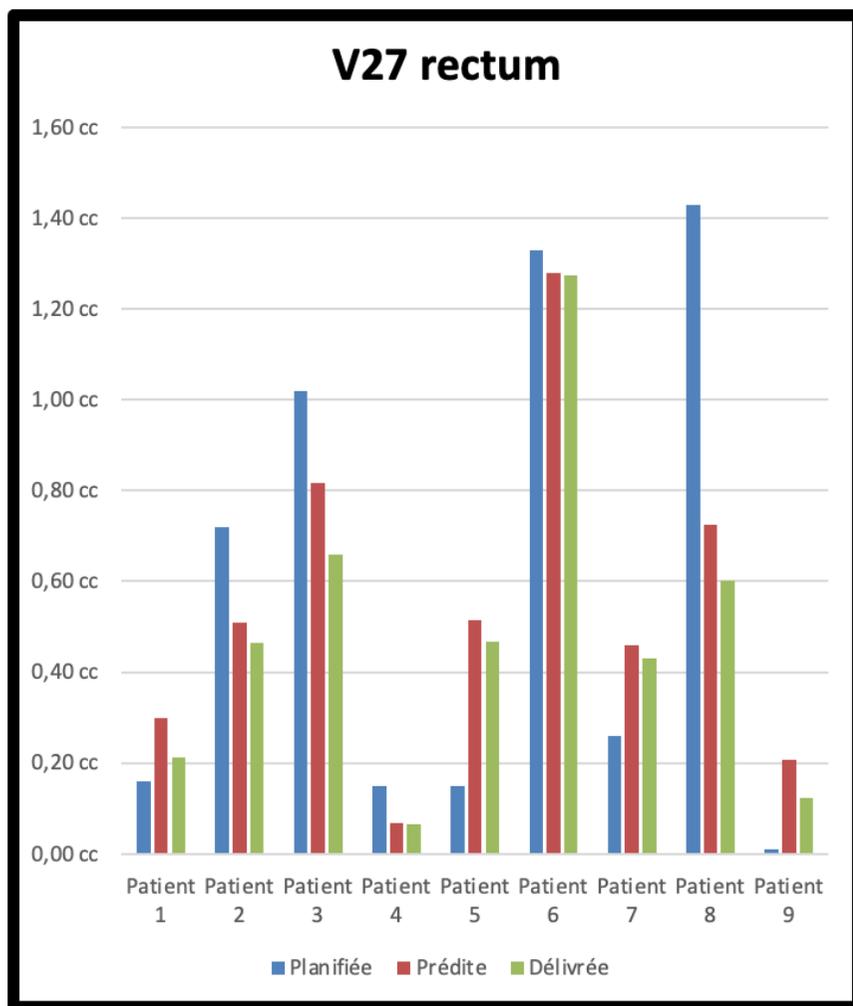


Figure 21 : Comparaison des résultats dosimétriques médians obtenus pour les patients ayant un bénéfice dosimétrique à l'adaptation sur la protection du rectum et de la vessie (plan planifié en bleu, prédit en rouge et délivré en vert) pour la V27Gy rectale et le V12 Gy vésicale.

5 Résultats sur la survie sans récurrence biochimique

Le taux de PSA médian avant le début du traitement par réirradiation (ou PSA baseline) était de 3,45 ng/mL (minimum = 0,34 ng/mL, maximum = 34,7 ng/mL). Il y avait une diminution significative du PSA médian à 6 semaines post-traitement (2,19 vs 3,45 ng/mL, $p < 0,001$), 3 mois post-traitement (1,66 vs 3,45 ng/mL, $p = 0,002$), 6 mois post-traitement (1,11 vs 3,45 ng/mL, $p < 0,001$), ainsi qu'à 12 mois post-traitement (1,05 vs 3,45 ng/mL, $p < 0,001$) (voir *tableau 12*).

La survie sans récurrence biochimique (BRFS) à 6 mois était de 73,45% (IC95% 59,83- 83,09) et de 47,08% (IC95% 29,49 - 62,83) à 12 mois (voir *figure 22* et *tableau 13*). La médiane de survie sans récurrence biochimique (SSRB) était de 11,96 mois (IC 95% 9,63 - 12,55). En ne considérant seulement que les patients traités pour une récurrence locale isolée sans atteinte ganglionnaire (55 patients), la BRFS à 6 mois était de 76,89% (IC95% 65,47 – 89,23) et la BRFS à 12 mois était de 52,06% (IC95% 33,16 – 67,97) La médiane de SSRB était alors de 12,18 mois (IC95% 9,63 – 14,06).

Tableau 12: Comparaison statistique par test de Wilcoxon apparié entre le PSA médian baseline et à 6 semaines, 3 mois, 6 mois et 12 mois du traitement par réirradiation. Différences significatives si p-value inférieure à 0,05.

PSA (ng /mL)	N	Médianes (min - max)	p value			
			S6	M3	M6	M12
Baseline (BL)	61	3,45 (0,34-34,7)	<0,001	0,002	<0,001	<0,001
6 semaines (S6)	46	2,19 (0,03 - 26)	1	0,046	0,018	0,110
3 mois (M3)	45	1,66 (0 - 33,7)	-	1	0,154	0,084
6 mois (M6)	45	1,11 (0 - 42)	-	-	1	0,458
12 mois (M12)	33	1,05 (0 - 24,56)	-	-	-	1

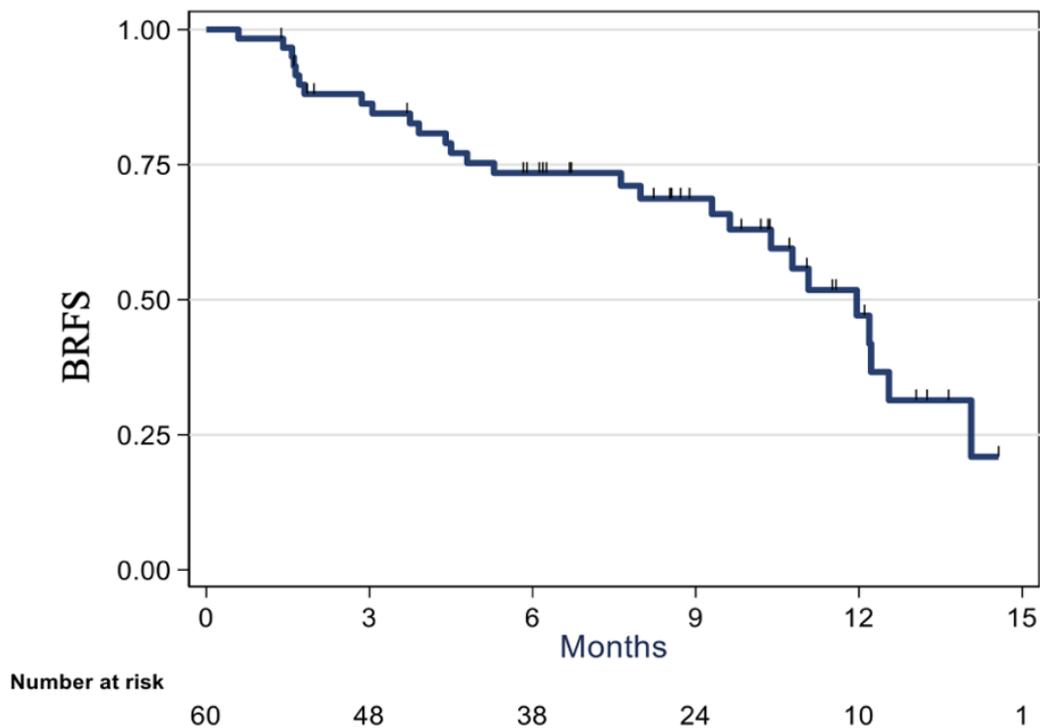


Figure 22 : Courbe de survie sans récurrence biochimique de la cohorte RL après réirradiation (BRFS= Biochemical Relapse Free Survival).

Tableau 13 : Taux de survie sans récurrence biochimique pour la cohorte RL.

Temps (mois)	Taux de survie (%)	IC 95%
3	86,27	74,40 – 92,89
6	73,45	59,83 – 83,09
9	68,72	54,33 – 79,40
12	47,08	29,49 – 62,83

6 Topographie et traitements des secondes récurrences après réirradiation locale

Tous les patients avaient une baisse du PSA à 6 semaines post-réirradiation. Vingt-sept patients (44%) ont présenté une récurrence biochimique au cours du suivi. Parmi eux : (voir tableau 14) :

- Treize patients (48%) avaient une récurrence biochimique isolée
 - soit en attente de TEP scanner à la choline
 - soit en attente de TEP scanner au PSMA après TEP choline négatif
 - soit en attente de la confirmation de la récurrence biochimique par un nouveau dosage de PSA

- Neuf patients (33%) avaient une seconde récurrence locale (sept récurrences intraprostatiques et deux récurrences dans la loge de prostatectomie) :
 - deux patients (8%) avaient une récurrence locale isolée
 - quatre patients (15%) avaient une récurrence locale avec une atteinte ganglionnaire pelvienne (GP), extrapelvienne (GEP) et métastatique osseuse (MO)
 - trois patients (11%) avaient une récurrence locale associée à une métastase osseuse
- Trois patients (11%) avaient une récurrence ganglionnaire sans seconde récurrence locale :
 - un patient (4%) avait une récurrence ganglionnaire pelvienne seule
 - un patient (4%) avait une récurrence ganglionnaire pelvienne et extra pelvienne
 - un patient (4%) avait une récurrence ganglionnaire multiple et métastase osseuse
- Sept patients (26%) avaient une récurrence métastatique osseuse :
 - un patient (4%) était déjà métastatique viscéral (MV) et osseux (MO) avant la réirradiation (erreur diagnostique initiale)
 - trois patients (12%) avaient une seconde récurrence locale associée
 - un patient (4%) avait une récurrence métastatique osseuse isolée
 - un patient (4%) avait une récurrence ganglionnaire multiple associée sans seconde récurrence locale
 - un patient (4%) avait une seconde récurrence locale, ganglionnaire multiple et métastatique osseuse associée.

Les traitements de ces secondes récurrences étaient majoritairement la surveillance biologique et morphologique (41%) ou l'hormonothérapie palliative de première génération (41%). Un patient (4%) est devenu résistant à la castration et a nécessité une hormonothérapie de seconde génération. Un patient (4%) a reçu une radiothérapie pelvienne normofractionnée de rattrapage, trois patients (4%) ont reçu une radiothérapie stéréotaxique sur les localisations oligométastatiques ganglionnaires ou osseuses apparues dont un patient en association à une hormonothérapie de première et de deuxième génération. En ce qui concerne les neuf patients ayant présenté une seconde récurrence intraprostatique, une fusion entre le plan de traitement initial et le TEP scanner à la choline faisant le diagnostic de seconde récurrence locale a été réalisée (*voir figures 23 et 24*). La quasi-totalité des récurrences locales étaient situées à l'intérieur du champ de traitement : quatre récurrences locales strictement à l'intérieur du champ, deux récurrences à la fois dans le champ et en bordure de champ, deux récurrences à l'intérieur, en bordure et à l'extérieur du champ et une récurrence locale en bordure de champ.

Tableau 14 : Topographie et traitements des secondes récidives biochimiques de la cohorte RL. GP = ganglion pelvien, GEP = ganglion extrapelvien, MO = métastatique osseux, MV = métastatique viscéral, hormono 1^{ère} G = hormonothérapie de première génération, hormono 2^{ème} G = hormonothérapie de deuxième génération.

Variables	N	%
Récidive biologique		
Non	34	55
Oui	27	45
Si oui, type de récidive (N=27)		
Microscopique (ou TEP en attente)	13	48
Locale seule	2	7
Locale + GP	3	11
Locale + GP + GEP + MO	1	4
Locale + MO	3	11
GP seule	1	4
GP + GEP	1	4
GP + GEP + MO	1	4
MO seule	1	4
MO + MV	1	4
Traitements 2^{ème} récidive (N=27)		
Surveillance	11	41
Hormono 1 ^{ère} G	11	41
Hormono 2 ^{ème} G	1	4
Radiothérapie stéréotaxique	2	7
Radiothérapie pelvienne	1	4
Hormono 1 ^{ère} G + Hormono 2 ^{ème} G + stéréotaxie	1	4

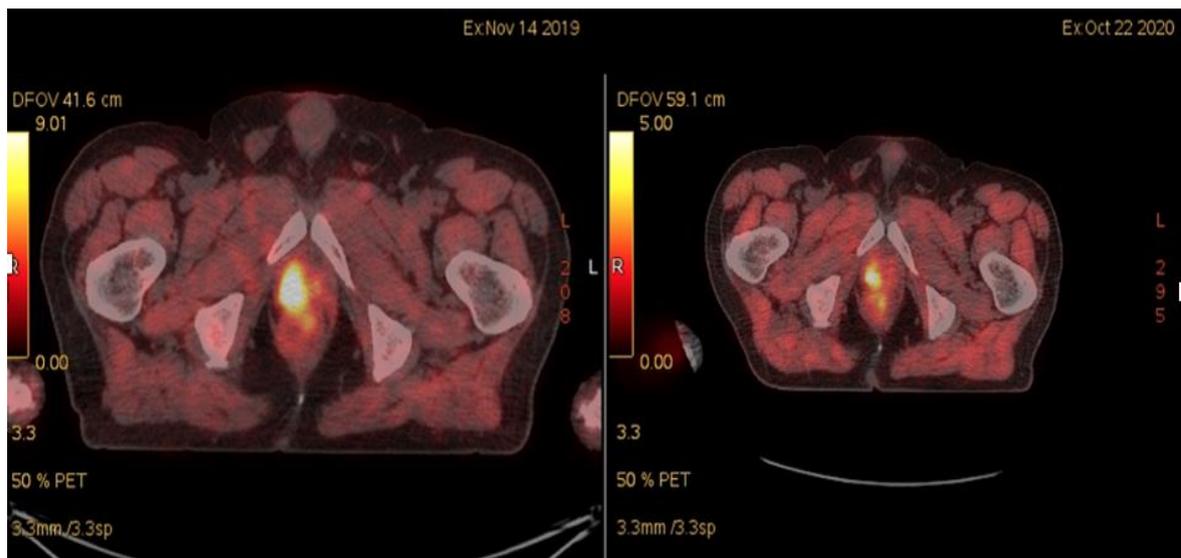


Figure 23 : Exemple d'un patient présentant une seconde récidive locale. A gauche, TEP scanner à la choline avant le traitement par réirradiation. A droite, TEP scanner à la choline réalisé 11 mois plus tard après seconde récidive biochimique : la topographie de la seconde récidive est identique à la première.

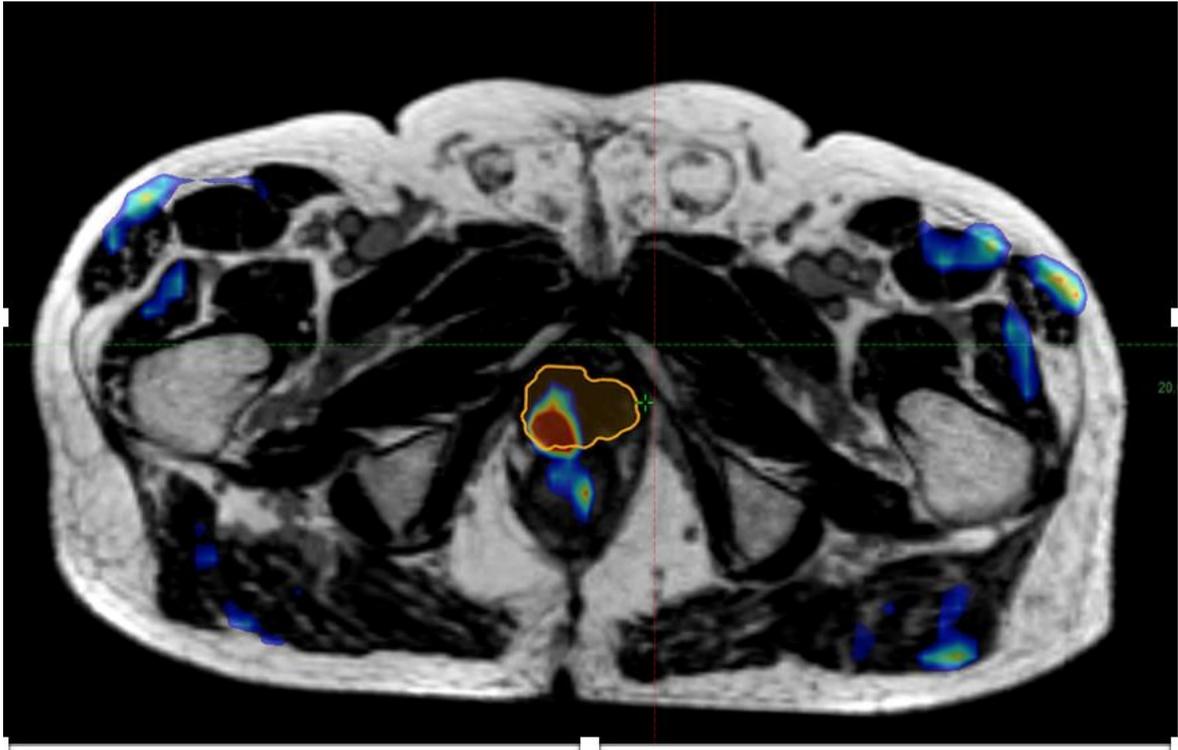


Figure 24 : Fusion entre l'IRM de simulation et le TEP scanner à la choline ayant diagnostiqué la seconde récurrence prostatique. En orange, le PTV utilisé lors du traitement de la première récurrence prostatique, en rouge l'hyperfixation du TEP choline. La seconde récurrence se trouve à l'intérieur et en bordure du champ de traitement.

7 Analyse des facteurs prédictifs de seconde récurrence biochimique

La recherche des facteurs prédictifs a été effectuée sur 60 patients à six mois de suivi post-traitement : un patient a été exclu de l'analyse car il était déjà métastatique hépatique lors de l'inclusion. Les facteurs prédictifs potentiels d'efficacité du traitement sélectionnés étaient les suivants : l'âge, la résistance à la castration, le traitement antérieur, la dose de la première irradiation, l'administration d'une hormonothérapie concomitante, l'état général, le PSA pré-thérapeutique, le temps de doublement du PSA, le facteur histopronostique ISUP, le SUVmax, le traitement réalisé en adaptatif, la V100% sur le PTV (le volume recevant 100% de la dose prescrite), la V95% sur le PTV (le volume recevant 95% de la dose prescrite) le volume traité et les volumes métaboliques avec délimitation manuelle ou semi-automatique.

Pour chaque facteur prédictif potentiel, un taux de survie à 6 mois (RFS) a été calculé avec un Hazard Ratio (HR), son intervalle de confiance et le p (significativité statistique) (voir tableau 15). Un facteur était retenu comme prédictif si l'index de confiance à 95% (IC95%) ne comprenait pas 1 et si la p -value était inférieure à 0,05.

En analyse univariée, les facteurs prédictifs revenus statistiquement significatifs étaient :

- le temps de doublement du PSA inférieur à 6 mois avec une survie sans événement à 3 mois de 84,32% vs 58,54% ; $p=0,010$; HR 0,36 (IC95 0,16 - 0,79).
- l'atteinte ganglionnaire diagnostiquée par le TEP choline (bien qu'ayant également été traitée par réirradiation) avec un risque quatre fois plus important de récurrence biochimique par rapport à une récurrence locale isolée sans atteinte ganglionnaire (31,25% vs 76,89% ; $p=0,030$; HR= 4,11 (IC95% 1,36 - 12,41)).

Une analyse multivariée a été réalisée à partir des variables ayant une p-value inférieure à 0,2 en univarié avec utilisation de la méthode de backward. Aucun autre paramètre n'est ressorti dans le modèle multivarié.

Tableau 15: Facteurs prédictifs potentiels de survie pour la réirradiation des RL avec leur RFS à 6 mois (Relapse Free Survival), leur Hazard Ratio (HR), leurs intervalles de confiance à 95% et leur p-value (Analyse univariée).

Facteurs de risque	N event/ N total	RFS 6 mois (%)	HR	IC 95%	p-value
Age (années)					
< 75 ans	17/36	67,78	1		
> 75 ans	10/24	81,99	0,73	0,33 – 1,59	0,421
Castration					
Sensible	22/49	78 ,37	1		
Résistant	5/11	60,61	1,18	0,44 – 3,15	0,744
Traitements antérieurs					
RT ou RHT seule	14/32	80,18	1		
Chirurgie + RT loge seules	7/12	57,14	2,69	1,04 – 6,94	
Autres associés	6/16	71,79	2,22	0,45 – 3,20	1,152
Dose 1^{ère} irradiation					
< 74 Gy	16/34	72,40	1		0,985
> 74 Gy	9/23	71,32	0,99	0,43 – 2,27	
Hormonothérapie concomitante					
Non	23/51	70,87	1		0,370
Oui	4/9	87,50	0,61	0,21 – 1,86	
Score OMS					
0	15/29	73,76	1		
1	11/26	71,64	0,79	0,36 – 1,73	0,709
2	1/5	80	0,52	0,07 – 4,04	
PSA prétraitement					
< 3,45 ng/mL	13/31	71,51	1		
> 3,45 ng/mL	14/29	75,10	0,98	0,45 – 2,12	0,951
Temps doublement PSA					
< 6 mois	16/26	59,24	1		
> 6 mois	11/34	84,32	0,36	0,16 – 0,79	0,010
Groupe ISUP					
1	7/15	80,00	1		
2 - 3	5/11	74,51	1,01	0,38 – 2,74	0,519
4 - 5	9/17	63,03	1,65	0,61.- 4,49	
SUV max					
< 10	15/33	82,25	1		0,727
> 10	7/21	78,54	0,85	0,33 – 2,18	
Volume traité					
< 8 cc	16/32	65,83	1		0,870
> 8 cc	11/27	80,89	0,94	0,43 – 2,05	
Volume métabolique (manuel)					
< 4 cc	10/28	74,32	1		0,862
> 4 cc	10/26	78,67	0,93	0,40 – 2,16	
Volume métabolique (semi-auto)					
< 2 cc	7/21	75,56	1		0,562
> 2 cc	15/33	77,08	1,30	0,53 – 3,21	
Traitement adaptatif					
Non	8/12	70,21	1,27	0,53 – 3,02	0,584
Oui	19/47	83,33	1		
PTV V100 délivré					
< 0,68	8/23	76,20	1		0,110
> 0,68	11/24	64,51	2,25	0,81 – 6,24	
PTV V95 délivré					
< 0,96	12/28	60,63	1		0,365
> 0,96	7/19	84,21	0,65	0,25 – 1,67	
TEP ganglionnaire					
Négatif	23/54	76,89	1		0,030
Positif	4/6	31,25	4,11	1,36 – 12,41	

8 Toxicités aiguës et tardives

Les toxicités aiguës ont été évaluées pour 61 patients et les toxicités tardives pour seulement 46 patients du fait d'un suivi plus court. Le *tableau 16* présente les toxicités aiguës.

Onze patients (18%) ont présenté une dysurie de grade 1, quatorze patients (23%) une pollakiurie de grade 1-2, trois patients (6%) des brûlures mictionnelles de grade 1, un patient (2%) une hématurie de grade 1 et deux patients (4%) patients des douleurs pelviennes à la suite, pour l'un, de l'apparition d'une urétrite et pour l'autre d'une lithiase vésicale. Sur le plan de la toxicité aiguë digestive, un seul patient (2%) a présenté une toxicité (incontinence rectale de grade 1).

Tableau 16 : Toxicités aiguës urinaires et digestives à la suite de réirradiation de récurrences locales (61 patients)

Toxicité urinaire	N (%)	Toxicité digestive	N (%)
Dysurie Grade 0 Grade 1	50 (82%) 11 (18%)	Incontinence rectale Grade 0 Grade 1	60 (98%) 1 (2%)
Pollakiurie Grade 0 Grade 1 Grade 2	47 (77%) 9 (15%) 5 (8%)		
Hématurie Grade 0 Grade 1	60 (98%) 1 (2%)		
Douleurs pelviennes Grade 0 Grade 1	59 (96%) 2 (4%)		
Brûlures mictionnelles Grade 0 Grade 1	58 (95%) 3 (6%)		

Le *tableau 17* présente les résultats de toxicités tardives. Sur le plan des toxicités tardives urinaires, on remarque que vingt-deux patients (48 %) ont présenté une dysurie de grade 1-2, vingt-trois patients (50%) une pollakiurie de grade 1-2, quatre patients (8%) des brûlures mictionnelles de grade 1, deux patients (4%) des hématuries de grade 1 et un patient (2%) des douleurs pelviennes de grade 1 à la suite d'une lithiase vésicale. La fonction urinaire, représentée par le score médian à l'auto-questionnaire IPSS, était significativement altérée

à 12 mois post-réirradiation (5,5 vs 6,0 $p=0,050$) (voir tableau 18). Sur le plan de la toxicité tardive digestive, un patient (2%) a présenté une incontinence rectale de grade 2.

Tableau 17 : Toxicités tardives urinaires et digestives à la suite de la réirradiation des récidives locales (46 patients).

Toxicités urinaires	N (%)	Toxicités digestives	N (%)
Dysurie		Incontinence rectale	
Grade 0	23 (50%)	Grade 0	44 (96%)
Grade 1	19 (41%)	Grade 1	0 (0%)
Grade 2	3 (7%)	Grade 2	1 (2%)
Pollakiurie			
Grade 0	23 (50%)		
Grade 1	22 (48%)		
Grade 2	1 (2%)		
Brûlures mictionnelles			
Grade 0	42 (92%)		
Grade 1	4 (8%)		
Hématurie			
Grade 0	44 (96%)		
Grade 1	1 (2%)		
Grade 2	0 (0%)		
Douleurs pelviennes			
Grade 0	45 (98%)		
Grade 1	1 (2%)		

Tableau 18 : Score IPSS avant la réirradiation, à 6 mois et à 12 mois.

IPSS	N	Médianes (min - max)	p value	
			M6	M12
Baseline (BL)	38	5,5 (0-24)	0,105	0,050
6 mois (M6)	46	7 (1-33)	1	0,926
12 mois (M12)	33	6 (1-33)	-	1

Un patient a présenté une hématurie de grade 3 et une dysurie de grade 3 avec rétention aiguë d'urine nécessitant un sondage à demeure. Il s'agissait en fait d'une reprise évolutive locale à 9 post-réirradiation. En effet, le TEP scanner à la choline réalisé sur une ré-ascension

du PSA confirmait l'évolution locale de la récurrence prostatique. Un uroscanner, réalisé pour le bilan d'hématurie confirmait l'invasion vésicale tumorale (figure 25).

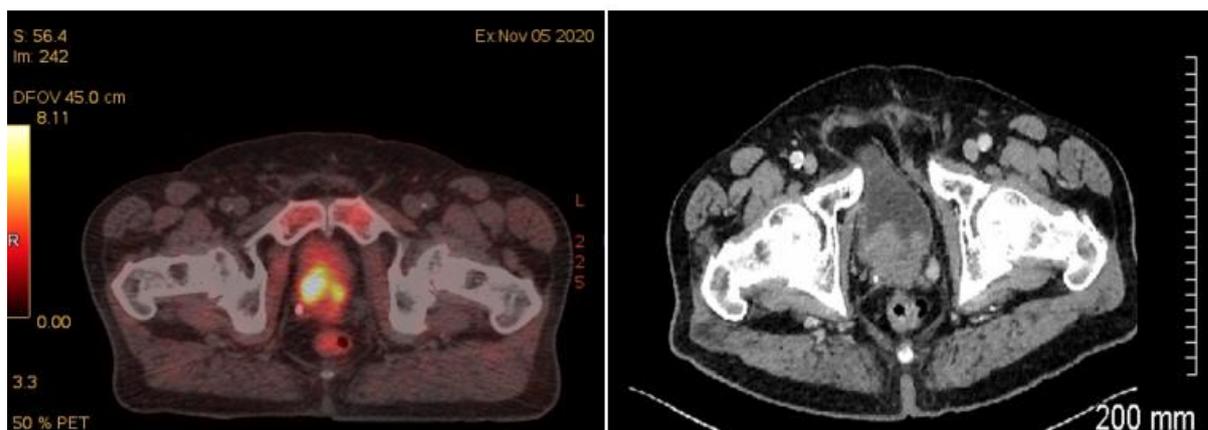


Figure 25: Image axiale de fusion d'un TEP scanner à la choline (à gauche) confirmant l'échec de traitement de récurrence locale à 9 mois de la réirradiation et uroscanner coupe axiale basse (à droite), réalisé pour diagnostic étiologique d'hématurie et rétention aiguë d'urine montrant l'invasion tumorale de la partie basse de la vessie.

9 Analyse des facteurs prédictifs de toxicité urinaires aiguës et tardives

Les toxicités étudiées dans cette analyse étaient uniquement urinaires à type de dysurie, pollakiurie et d'hématurie car trop peu d'événements de toxicités digestives aiguës ou tardives ont été recensés. La recherche de facteurs prédictifs a été effectuée sur 61 patients pour la toxicité urinaire aiguë et 46 patients pour la toxicité urinaire tardive. Les facteurs prédictifs potentiels de toxicité étudiés étaient: l'âge, la résistance à la castration, le traitement antérieur, la dose d'irradiation, l'administration d'une hormonothérapie concomitante à la réirradiation, le taux de PSA préthérapeutique, le temps de doublement de PSA, le groupe histopronostique ISUP, le score IPSS avant le traitement par réirradiation, le RILA, l'adaptation ou non du traitement, le volume traité, le volume métabolique délinéé manuellement ou délinéé de manière semi-automatique, la V27Gy vésicale, la V12Gy vésicale, la V24Gy sur le PRV (urètre + 3mm) (voir tableaux 19 et 20).

Aucun facteur, parmi tous ceux sus cités, n'est ressorti de manière statistiquement significative comme étant un facteur prédictif de toxicité urinaire aiguë ou tardive. Il en était de même pour l'analyse multivariée, réalisée à partir des p-value < 0,2 en univariée pour la toxicité urinaire aiguë. Il y aurait une tendance statistique pour un sur-risque de toxicité urinaire aiguë pour les patients ayant un score IPSS avant réirradiation de plus de 5,5 (OR à

2,73 IC95% 0,65 – 11,40, $p=0,160$), le volume traité supérieur à 8cc (OR à 2,21 IC95% 0,75 – 6,46) et le volume métabolique délinéé manuellement supérieure à 4cc (OR à 0,39 IC95% 0,12- 1,23). De même, il y aurait une tendance statistique pour un sur-risque de toxicité urinaire tardive pour les patients ayant un temps de doublement de PSA supérieur à 6 mois (OR à 5,65 IC95% 0,58 – 55,08).

Tableau 19 : Recherche de facteurs prédictifs de toxicité urinaire aiguë pour la réirradiation de récidence locale (analyse univariée sur 61 patients).

Facteurs testés	Toxicités aiguë (oui / non)					
	Non (N = 23)	Oui (N= 38)	Total (N= 61)	OR	IC 95%	p value
Age						
< 75 ans	14 (61%)	22 (58%)	36 (59%)	1		
> 75 ans	9 (39%)	16 (42%)	25 (41%)	1,13	0,39 – 3,25	0,819
Castration						
Sensible	19 (83%)	31 (82%)	50 (82%)	1		
Résistant	4 (17%)	7 (18%)	11 (18%)	1,07	0,28 – 4,16	0,919
Traitements antérieurs						
RT ou RTHT seule	9 (39%)	24 (63%)	33 (54%)	1		
Chirurgie + RT loge seules	8 (35%)	4 (11%)	12 (20%)	0,19	0,05 – 0,78	0,057
Autres rattrapages	6 (26%)	10 (26%)	16 (26%)	0,63	1,18 – 2,22	
Dose 1^{ère} irradiation						
< 74 Gy	13 (65%)	21 (55%)	34 (59%)	1		0,472
> 74 Gy	7 (35%)	17 (45%)	24 (41%)	1,50	0,49 – 4,61	
Hormonothérapie concomitante						
Oui	21(91%)	31 (82%)	52 (85%)	1		0,284
Non	2 (9 %)	7 (18%)	9 (15%)	2,37	0,45 – 12,55	
PSA prétraitement						
< 3,45 ng/mL	12 (52%)	19 (50%)	31 (51%)	1		0,869
> 3,45 ng/mL	11 (48%)	19 (50%)	30 (49%)	1,09	0,39 – 3,07	
Temps doublement PSA						
< 6 mois	13 (57%)	14 (37%)	27 (44%)	1		0,134
> 6 mois	10 (43%)	24 (63%)	34 (56%)	2,23	0,78 – 6,40	
Groupe ISUP						
1	5 (24%)	10 (26%)	15 (25%)	1		
2-3	9 (43%)	17 (45%)	26 (44%)	0,94	0,15 – 3,62	0,938
4-5	7 (33%)	11 (29%)	18 (31%)	0,79	0,19- 3,29	
Score IPSS prétraitement						
< 5,5	7 (67%)	11 (42%)	19 (50%)	1		0,160
> 5,5	4 (33%)	15 (58%)	19 (50%)	2,73	0,65 – 11,40	
RILA						
NC	9 (39%)	20 (53%)	29 (48%)	.		
< 16%	3 (13%)	2 (5%)	5 (8%)	1		0,427
> 16%	11 (48%)	16 (42%)	27 (44%)	2,18	0,31 – 15,29	
RILA						
NC	9 (40%)	20 (52%)	29 (48%)	.		
< 23%	7 (30%)	9 (24%)	16 (26%)	1		1,000
> 23%	7 (30%)	9 (24%)	16 (26%)	1,00	0,25 – 4,04	
Traitement adaptatif						
Oui	6 (26%)	7 (19%)	13 (22%)	1		0,515
Non	17 (94%)	30 (81%)	47 (78%)	1,51	0,44 – 5,25	
Volume traité						
< 8 cc	15 (65%)	17 (46%)	32 (53%)	1		0,143
> 8 cc	8 (35%)	20 (54%)	28 (47%)	2,21	0,75 – 6,46	
Volume métabolique (manuel)						
< 4 cc	7 (37%)	21 (60%)	28 (52%)	1		0,103
> 4 cc	12 (63%)	14 (40%)	26 (48%)	0,39	0,12- 1,23	
Volume métabolique (semi-auto)						
< 2 cc	8 (42%)	13 (37%)	21 (39%)	1		0,722
> 2 cc	11 (58%)	22 (63%)	33 (61%)	1,23	0,39 – 3,85	
V27 vessie délivré						
< 3%	9 (53%)	14 (47%)	23 (49%)	1		0,679
> 3%	8 (47%)	16 (53%)	24 (51%)	1,29	0,39 – 4,24	
V12 vessie délivré						
< 5%	9 (53%)	17 (57%)	26 (55%)	1		0,805
> 5%	8 (47%)	13 (43%)	21 (45%)	0,86	0,26 – 2,84	
V24 (urètre + 3mm)						
< 24 %	8 (57%)	12 (46%)	20 (50%)	1		0,507
> 24 %	6 (43%)	14 (54%)	20 (50%)	1,56	0,42 – 5,76	

Tableau 20 : Recherche de facteurs prédictifs de toxicité urinaire tardive pour la réirradiation de récurrence locale (analyse univariée sur 46 patients).

Facteurs testés	Toxicités tardive (oui / non)					
	Non (N = 5)	Oui (N=41)	Total (N =46)	OR	IC 95%	p value
Age						
< 75 ans	2 (40%)	24 (58%)	26 (57%)	1		
> 75 ans	3(60%)	17 (41%)	20 (43 %)	0,47	0,07 – 3,14	0,432
Castration						
Sensible	3 (60%)	35 (85%)	38 (83%)	1		
Résistant	2 (40%)	6 (15%)	8 (17%)	0,26	0,04 – 1,88	0,2
Traitements antérieurs						
RT ou RTHT seule	1 (20%)	25 (61%)	26 (57%)	1		
Chirurgie + RT loge seules	2 (40%)	7 (17%)	9 (20%)	0,14	0,01 – 1,78	0,203
Autres rattrapages	2 (40%)	9 (22%)	11 (24%)	0,18	0,01 – 2,23	
Dose 1^{ère} irradiation						
< 74 Gy	3 (60%)	23 (41%)	26 (60%)	1		
> 74 Gy	2 (40%)	15 (40%)	17 (40%)	0,98	0,15 – 6,57	0,982
Hormonothérapie concomitante						
Oui	5 (100%)	34 (83%)	39 (85%)			
Non	0 (0 %)	7 (17%)	7(15%)			
PSA prétraitement						
< 3,45 ng/mL	5 (100%)	20 (49%)	25 (54%)			
> 3,45 ng/mL	0 (0%)	21 (51%)	21 (46%)			
Temps doublement PSA						
< 6 mois	4 (80%)	12 (30%)	21 (46%)	1		
> 6 mois	1 (20%)	28 (70%)	25 (54%)	5,65	0,58 – 55,08	0,095
Groupe ISUP						
1	1 (20%)	11 (28%)	12 (27%)	1		
2-3	3 (60%)	16 (41%)	19 (43%)	0,48	0,04 – 5,29	0,724
4-5	1 (20%)	12 (31%)	13 (30%)	1,09	0,06- 19,63	
Score IPSS prétraitement						
< 5,5	2 (100%)	10 (45%)	12 (50%)			
> 5,5	0 (0%)	12 (55%)	12 (50%)			
RILA						
NC	1 (20%)	17 (41%)	18 (39%)	.		
< 16%	1 (20%)	4 (10%)	5 (11%)	1		0,689
> 16%	3 (60%)	20 (49%)	23 (50%)	1,67	0,13 – 20,40	
RILA						
NC	1 (20%)	17 (42%)	18 (39%)	.		
< 23%	1 (20 %)	14 (34%)	15 (33%)	1		0,210
> 23%	3 (60%)	10 (24 %)	13 (28 %)	0,24	0,02 – 2,64	
Traitement adaptatif						
Oui	1 (20%)	12 (30%)	13 (29%)	1		0,631
Non	4 (80 %)	28 (70%)	32 (71%)	0,58	0,06 – 5,78	
Volume traité						
< 8 cc	3 (60%)	20 (50 %)	23 (51%)	1		0,672
> 8 cc	2 (40%)	20 (50%)	22 (49%)	1,5	0,23 – 9,96	
Volume métabolique (manuel)						
< 4 cc	3 (60%)	18 (50%)	21 (51%)	1		0,674
> 4 cc	2 (40%)	18 (50%)	20 (49%)	1,50	0,22 – 10,08	
Volume métabolique (semi-auto)						
< 2 cc	2 (40%)	13 (36%)	15 (37%)	1		
> 2 cc	3 (60%)	23 (64%)	26 (63%)	1,18		
V27 vessie délivré						
< 3%	3 (75%)	13 (47%)	14 (44%)	1		0,407
> 3%	1 (25%)	15 (54%)	218 (56%)	0,38	0,04 – 4,16	
V12 vessie délivré						
< 5%	2 (50%)	17 (61%)	19 (59%)	1		0,686
> 5%	2 (50%)	11 (39%)	13 (41%)	0,65	0,08 – 5,29	
V24 (urètre + 3mm)						
< 24 %	0 (0%)	11 (48%)	11 (42%)			
> 24 %	3 (100%)	12 (52%)	15 (58%)			

C. Résultats pour la cohorte récidive ganglionnaire (RG)

1. Caractéristiques initiales

Les caractéristiques initiales des patients de la cohorte RG sont rapportées dans les tableaux 21 et 22. L'âge médian était de 73,5 ans. Vingt-deux patients ont reçu une réirradiation de rattrapage pour un cancer de prostate en oligoprogression ganglionnaire, en grande majorité pelvienne (86%). Trois patients (14%) avaient une atteinte ganglionnaire abdominale (rétroporte, latéro-aortique gauche, pré-cave). Six patients (27%) avaient une récidive locale associée.

Tableau 21: Caractéristiques initiales des patients de la cohorte RG. Données qualitatives. (N = 22 patients).

Variables	N (%)
Score OMS	
0	5 (23%)
1	13 (59%)
2	4 (18%)
Traitements antérieurs	
RT (HT) ou curiethérapie	11 (50%)
Chirurgie + RT	11 (50%)
ISUP initial	
1-2-3	15 (68%)
4-5	7 (32%)
Topographie	
Pelvienne	19 (86%)
Extra pelvienne	3 (4%)
Récidive intraprostatique associée	
Non	16 (73%)
Oui	6 (27%)
Castration	
Sensible	18 (82%)
Résistant	4 (18%)
Hormonothérapie concomitante	
Non	16 (73%)
Oui	6 (27%)
Radiothérapie pelvienne antérieure	
Non	6 (27%)
Oui	16 (73%)

En ce qui concerne l'anatomopathologie initiale, quinze patients (68%) avaient un cancer de prostate initial de risque faible ou intermédiaire (ISUP 1 à 3) et sept patients (32%) à haut risque (ISUP 4 et 5). Le taux de PSA médian avant le traitement de rattrapage ganglionnaire était de 1,98 ng/mL pour un temps de doublement du PSA médian à 6 mois. La dose médiane reçue par le volume ganglionnaire lors de la première irradiation était de 54 Gy. Seize

patients (73%) ont reçu une radiothérapie pelvienne antérieure. Six traitements (27%) n'étaient pas vraiment une réirradiation ganglionnaire mais une indication de radiothérapie adaptative médiée par IRM pour une meilleure préservation des organes à risque notamment digestifs. Le délai médian entre les deux irradiations était de 69,5 mois (minimum = 9 mois, maximum = 90,8 mois). Les primotraitements sont répartis de façon quasi égales entre la radiothérapie prostatique associée ou non à une hormonothérapie et la chirurgie radicale suivie d'une radiothérapie de loge de rattrapage. Un patient a reçu une curiethérapie LDR en primotraitement. La grande majorité des patients (82%) étaient sensibles à la castration et seulement six patients (27%) ont reçu une hormonothérapie concomitante à l'irradiation ganglionnaire.

Tableau 22 : Caractéristiques initiales des patients de la cohorte RG. Données quantitatives. (N = 22 patients)

Variables	Minimum	Maximum	Médiane	Moyenne
Age (années)	63	84	73,5	72,32
Taux PSA avant réirradiation (ng/mL)	0,33	15,5	1,98	3,16
Temps de doublement PSA (mois)	1,5	28,58	6	9,28
Dose reçue par le volume traité lors de la 1 ^{ère} irradiation (Gy)	0	70	54	42,94
Intervalle entre les irradiations (mois)	9	90,8	69,5	78,43

2. Toxicités tardives séquellaires lors de la première irradiation

Le tableau 23 résume les toxicités tardives séquellaires du primotraitement. Deux patients (10%) avaient une incontinence urinaire de grade 1 à la suite d'un traitement par prostatectomie radicale et radiothérapie de loge, et un patient (5%) avait une rectite radique grade 1 secondaire à l'irradiation première d'un cancer de prostate à haut risque entraînant une douleur rectale (à type de ténésme) et constipation nécessitant la prise de laxatifs.

Tableau 23: Toxicités urinaires et digestives tardives séquellaires du primotraitement, cohorte RG (N = 22 patients)

Toxicités urinaires	N (%)	Toxicité digestives	N (%)
Incontinence urinaire		Constipation	
Grade 0	20 (90%)	Grade 0	21 (95%)
Grade 1	2 (10%)	Grade 1	1 (5%)
		Douleurs rectales	
		Grade.0	20 (95%)
		Grade 1	1 (5%)

3. Caractéristiques initiales des données métaboliques issues des TEP scanners (22 pts)

Le tableau 24 résume les caractéristiques initiales des données métaboliques extraites des TEP scanner à la choline ou au PSMA grâce au logiciel LIFEX®.

Tableau 24 : Données métaboliques des récidives ganglionnaires extraites sur LIFEX® à partir des TEP scanners diagnostiques (à la choline et au PSMA).

Variables	Minimum	Maximum	Médianes	Moyennes	p value
Temps inj/acquisition (min)	47	82	60	61,29	-
SUVmax (choline)	4,16	38,58	9,03	11,59	
Délinéation manuelle					p< 0,001
Volume métabolique (cc)	0,42	18,39	1,75	3,17	
SUV moyen (choline)	2,30	11,30	3,67	4,51	
Délinéation semi-auto					
Volume métabolique (cc)	0,20	6,50	0,87	1,43	
SUV moyen (choline)	2,62	23,33	5,67	7,18	

Le délai médian entre l'injection du radiotracer et l'acquisition de l'imagerie était de 60 min (minimum = 47 min, maximum = 82 min). Le SUVmax médian, issus des TEP scanners à la choline ayant fait le diagnostic de récurrence ganglionnaire était de 9,03 (minimum = 4,16, maximum 38,58). Le SUVmoyen médian lors de la délinéation manuelle était de 3,67 (min = 2,30, max = 11,30) et de 5,67 (min = 2,62, max = 23,33) lors de la délinéation semi-automatique. Le volume métabolique ganglionnaire médian était de 1,75cc (min = 0,42cc, max=18,39cc) lorsqu'il était délinéé manuellement et de 0,87 cc (min = 0,20, max=6,50) lorsqu'il l'était de manière semi-automatique. Les SUV moyens médians et les volumes métaboliques médians obtenus de manière manuelle et de manière semi-automatique étaient statistiquement différents ($p<0,01$).

Les figures 26 et 27 représentent les distributions des différents volumes métaboliques (SUVmax et SUVmoyen) issus des TEP scanner à la choline ayant fait le diagnostic de récurrence ganglionnaire.

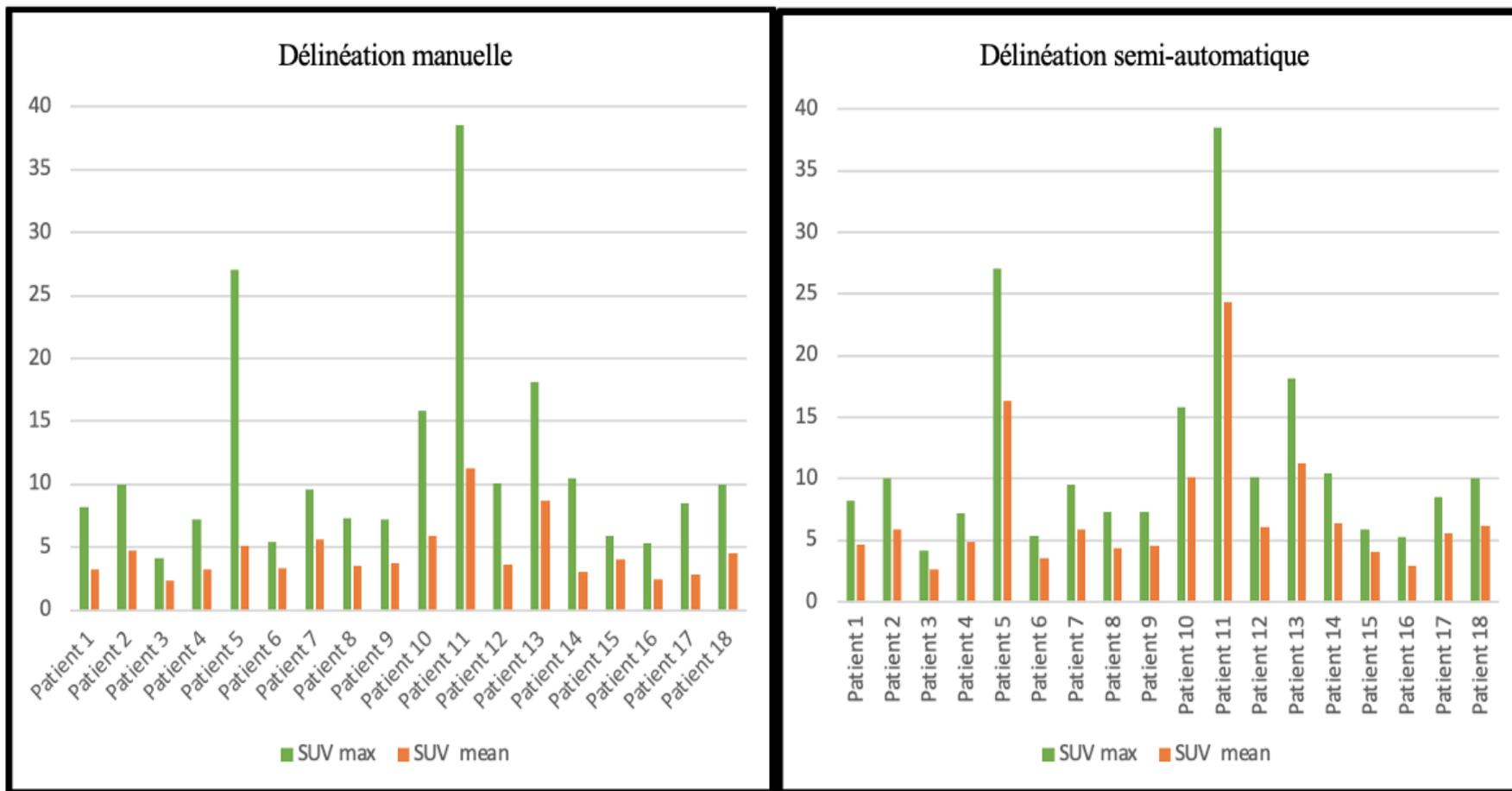


Figure 26 et 27 : Distribution des intensités métaboliques de fixation obtenues avec délinéation manuelle et semi-automatique à partir des TEP scanner à la choline sur LIFEX[®] pour 18 patients.

4. Résultats dosimétriques

La dose prescrite était de 30 Gy en cinq fractions de 6 Gy (40 Gy en cinq fractions de 8 Gy pour un patient (5%) sur une localisation ganglionnaire extrapelvienne rétroportée, et 35 Gy en cinq fractions de 7 Gy pour un patient (5%) sur une localisation ganglionnaire pelvienne iliaque interne gauche). L'étalement médian était de 10 jours (minimum 5 jours, maximum 15 jours). La durée médiane d'une séance était de 48min (minimum 25 min, maximum 104 min). Le volume traité médian était de 2,6 cc (minimum 1cc, maximum 15cc). Les séances ont été réalisées de manière adaptative pour tous les patients. L'ensemble des résultats dosimétriques et des comparaisons entre les trois plans sont présentées dans le *tableau 25*.

En ce qui concerne la couverture du PTV (V100% et V95%), il y avait un bénéfice statistiquement significatif à adapter le traitement (plan délivré meilleur que le plan prédit). En effet, la V100% du PTV était améliorée de 9% (61% vs 52%, $p=0,03$) et la V95% du PTV était améliorée de 1% (96% vs 95%, $p=0,028$) entre les plans prédits et délivrés (*voir figure 28 et 29*).

De plus, les doses reçues aux organes à risque étaient statistiquement non différentes entre les plans prédits et délivrés, que ce soit pour la moelle (Dmax à 1,96 Gy vs 1,92 Gy, $p=0,285$), pour l'intestin grêle (Dmax à 9,38 Gy vs 9,83 Gy, $p=0,918$ et V19,5 à 2,82 cc vs 2,74cc, $p=0,302$), pour le colon (Dmax à 2,11 Gy vs 1,96 G, $p=0,753$ et V25 à 2,12 cc vs 1,98 cc, $p=0,317$) et pour le rectum (V27 à 8,0 cc vs 8,0 cc, $p=0,496$ et V12 à 2% vs 1%, $p=0,496$). Les contraintes dosimétriques sur les organes à risque ont été respectées pour tous les patients : Dmax (moelle) < 25 Gy, Dmax (grêle) < 32 Gy, V19,5 (grêle) < 5cc, Dmax (colon) < 32Gy, V25 (colon) < 5cc, V27 (rectum) < 2cc et V12 (rectum) < 20%.

La figure 30 montre les résultats des patients pour lesquels la dose maximale à l'intestin grêle était inférieure sur le plan délivré par rapport au plan prédit.

Tableau 25 : Comparaison statistiques par test de Wilcoxon apparié entre les trois plans dosimétriques (planifié, prédit et délivré) pour les patients traités pour une réirradiation de ganglionnaire de cancer de prostate . Il y a des différences significatives entre les dosimétries lorsque la p-value est inférieure à 0,05.

Variables dosimétriques	Planifié médian (min-max)	Prédit médian (min-max)	Délivré médian (min-max)	p-value		
				Planifiée / Prédite	Planifiée / Délivrée	Prédite / Délivrée
PTV V100% en %	50 (50 - 88)	52 (28 - 79)	61 (38 – 81)	0,388	0,008	0,03
PTV V95% en %	97 (92 – 100)	95 (88 – 98)	96 (92 – 99)	< 0,001	0,028	0,028
Moelle Dmax en Gy	9,91 (5,84 – 11,23)	1,96 (1,13 – 9,81)	1,92 (1,16 – 2,57)	0,109	0,109	0,285
Grêle Dmax en Gy	17,57 (1,97 – 35)	9,38 (0,82 – 30,54)	9,83 (0,68 – 30,89)	0,127	0,109	0,918
Grêle V19,5Gy en cc	4,72 (0- 46,65)	2,82 (0-17,68)	2,74 (0 – 18,04)	0,729	1,000	0,302
Colon Dmax en Gy	11,35 (0,28 – 15,3)	2,11 (0,22 – 15,95)	1,96 (0,23 – 15,76)	0,075	0,075	0,753
Colon V25 Gy en cc	0 (0- 0)	2,12 (0 – 12,69)	1,98 (0 – 11,89)	0,317	0,317	0,317
Rectum V27 Gy en cc	3 (0 – 17)	8 (0 – 85)	8 (0 – 85)	0,638	0,638	0,496
Rectum V12 Gy en %	2 (0 – 16)	2 (0 – 12)	1 (0 – 11)	0,496	0,496	0,496

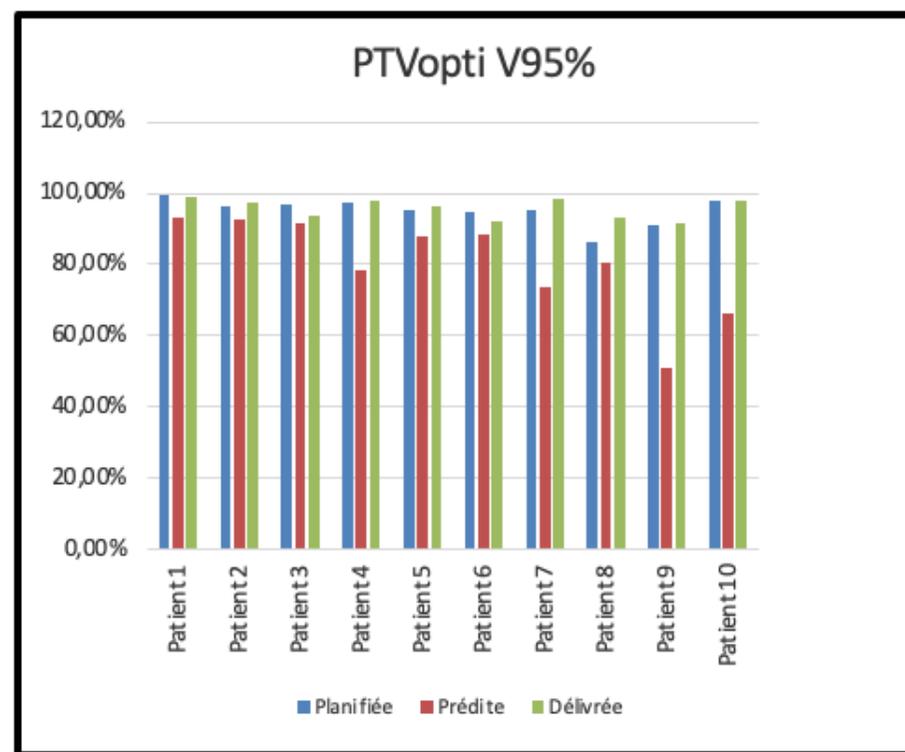
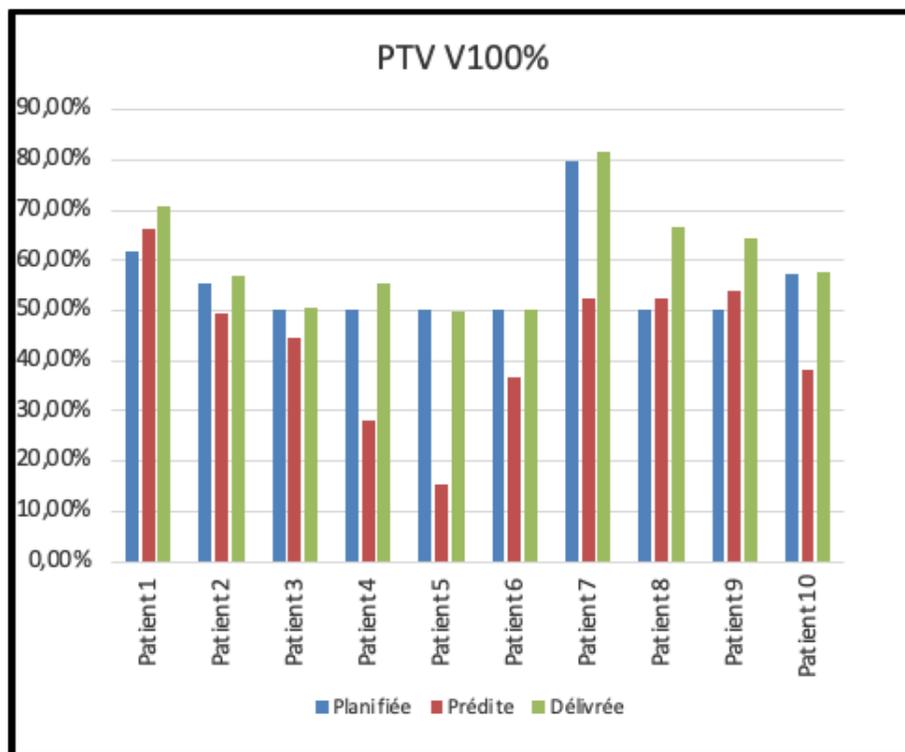


Figure 28 et 29 : Comparaison des résultats dosimétriques médians obtenus pour les dix patients ayant le plus de bénéfices à l'adaptation du plan sur la couverture tumorale (plan planifié en bleu, prédit en rouge et délivré en vert) pour le PTV V100% et le PTV V95%.

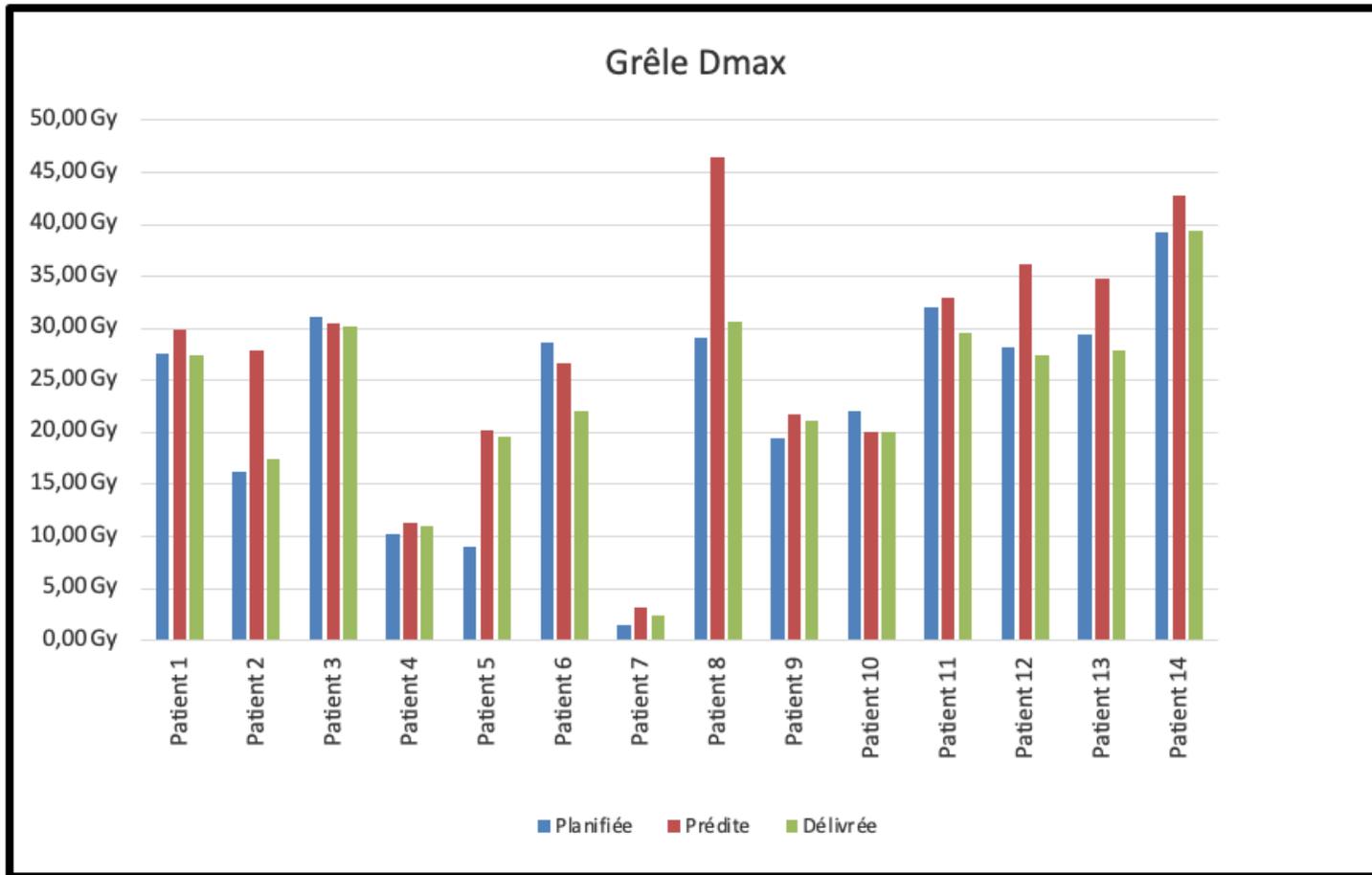


Figure 30: Comparaison des résultats dosimétriques médians obtenus pour les patients ayant un bénéfice dosimétrique à l'adaptation sur la protection de l'intestin grêle (plan planifié en bleu, prédit en rouge et délivré en vert) pour la Dmax grêle.

5. Résultats sur la survie sans récurrence biochimique

Le taux de PSA médian baseline était de 1,98 ng/mL (min = 0,33, max = 15,5). Le taux de PSA médian à 6 mois du traitement par irradiation ganglionnaire était de 1,28 ng/mL (min = 0,33, max = 40). Les taux de PSA baseline, à 6 semaines, à 3 mois ou à 6 mois post-traitement n'étaient pas statistiquement différents ($p > 0,05$), avec même une tendance à la ré-augmentation à partir de 6 mois. (voir tableau 26).

Tableau 26: Comparaison statistiques par test de Wilcoxon apparié entre le PSA médian de baseline et les PSA médians à 6 semaines, 3 mois, 6 mois et 12 mois post-traitement pour la cohorte RG. Différences significatives si la p -value est inférieure à 0,05.

PSA (ng /mL)	N	Médianes (min - max)	p value		
			S6	M3	M6
Baseline (BL)	22	1,98 (0,33 – 15,5)	0,409	0,753	0,666
6 semaines (S6)	19	1,19 (0,04 – 28)	1	0,307	0,563
3 mois (M3)	13	1,12 (0,11 – 25)	-	1	0,563
6 mois (M6)	12	1,28 (0,11 – 40)	-	-	1

La BRFS à 6 mois était de 56,10% (IC95% 30,76 – 75,32). La médiane de SSRB était de 7,10 mois. La figure 31 représente la courbe de survie sans récurrence biochimique et le tableau 27 les différents taux de survie sans récurrence biochimique à trois, six et neuf mois.

Tableau 27 : Taux de survie sans récurrence biochimique après réirradiation pour la cohorte RG.

Temps (mois)	Taux de survie	IC 95%
3	85,00	60,38 – 94,90
6	56,10	30,76 – 75,32
9	42,08	14,33 – 68,00

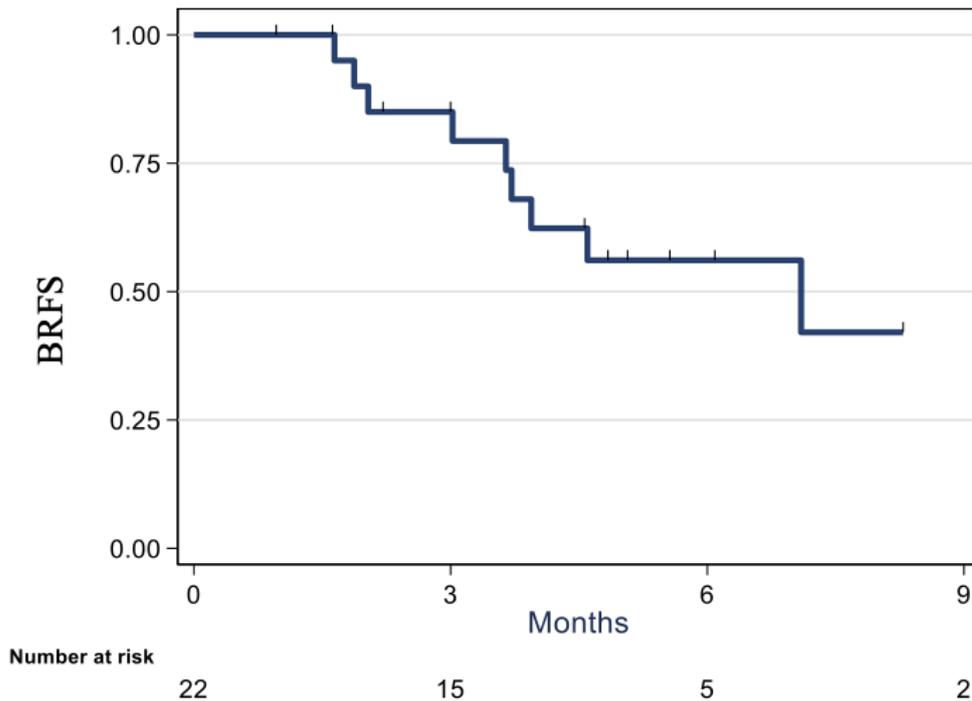


Figure 31 : Courbe de survie sans récurrence biochimique après réirradiation des patients de la cohorte RG (BRFS= Biochemical Relapse Free Survival).

6. Topographie et traitements des secondes récurrences après réirradiation ganglionnaire

Parmi les 5 patients ayant eu une récurrence biochimique à 6 mois (voir *tableau 28*) :

- Deux patients (22 %) étaient en échec du traitement avec persistance d'une hyperfixation sur le TEP scanner à la choline du ganglion traité (GT) :
 - Un patient (11%) avait un ganglion extra pelvien (GEP) hyperfixant associé
 - Un autre patient (11%) avait deux hyperfixations associées sur un ganglion pelvien (GP) et extrapelvien (GEP)
- Deux patients (22%) avaient une seconde récurrence ganglionnaire en dehors du GT :
 - Un patient (11%) avait une récurrence ganglionnaire pelvienne unique (GP)
 - Un patient (11%) avait une récurrence ganglionnaire extrapelvienne unique (GEP)
- Quatre patients (44%) avaient une récurrence métastatique osseuse (MO) :
 - Deux patients (22%) étaient métastatiques osseux (MO) sans atteinte ganglionnaire
 - Un patient (11%) avaient une atteinte ganglionnaire extrapelvienne associée (GEP)
 - Un patient (11%) avait une atteinte ganglionnaire extrapelvienne associée (GEP) et était probablement déjà métastatique viscéral hépatique (MV) lors de l'irradiation ganglionnaire (erreur diagnostique).

Tableau 28: Topographie et traitements des secondes récidives après réirradiation de la cohorte RG (22 patients). GT = ganglion traité, GEP = ganglion extrapelvien, GP = ganglion pelvien, MO = métastatique osseux, MV = métastatique viscéral, Hormonothérapie 1^{ère} G = première génération, Hormonothérapie 2^{ème} G = seconde génération.

Variables	N	%
Récidive biochimique à 6 mois		
Non	13	59
Oui	9	41
Si oui, type de récidive (N=9)		
GT + GEP	1	5
GT + GP + GEP	1	5
GP unique	1	5
GEP unique	1	5
GEP + MO	1	5
GEP + MO + MV	1	5
MO seul	2	10
En cours d'exploration	1	5
Traitement des récidives (N=9)		
Surveillance	2	10
Hormonothérapie 1 ^{ère} G	2	10
Hormonothérapie 1 ^{ère} G + Hormonothérapie 2 ^{ème} G	1	5
Hormonothérapie 1 ^{ère} G + stéréo	1	5
Stéréo seule	3	15

Le traitement de ces secondes récidives biochimiques étaient (voir tableau 28) :

- pour quatre patients (44%), une hormonothérapie de première génération :
 - o Deux patients (22%) n'avaient pas de traitement associé
 - o Un patient (11%) était devenu résistant à la castration, ce qui nécessitait une hormonothérapie de seconde génération associée
 - o Un patient (11%) a reçu également une radiothérapie stéréotaxique sur la métastase osseuse
- pour trois patients (33%), une radiothérapie stéréotaxique sur les oligométastases ganglionnaires et/ou osseuses apparues sans hormonothérapie associée
- pour deux patients (22%), une surveillance simple

7. Analyse des facteurs prédictifs de seconde récurrence biochimique

La recherche de facteurs prédictifs d'efficacité de l'irradiation ganglionnaire a été effectuée sur vingt-deux patients à 6 mois de suivi. Les facteurs prédictifs potentiels de l'efficacité de l'irradiation ganglionnaire testés en analyse univariée étaient: l'âge, l'administration d'une hormonothérapie concomitante à l'irradiation ganglionnaire, la résistance à la castration, l'état général évalué par le Performans status selon l'OMS, le stade histopronostique ISUP initial, le taux de PSA avant le traitement de rattrapage, le temps de doublement du PSA, le type de traitement reçu initialement, la dose reçue par le ganglion traité lors de la première irradiation, le délai entre les irradiation, la topographie pelvienne ou extrapelvienne du ganglion traité, la présence d'une récurrence locale associée, le SUVmax de la fixation du ganglion traité sur le TEP scanner à la choline, le volume traité, le volume métabolique lorsqu'il est délimité manuellement sur le TEP scanner à la choline ou au PSMA, le volume métabolique lorsqu'il est délimité de manière semi-automatique, et les couvertures des plans délivrés (PTV V100%, PTV V95%, GTV V100%) (tableau 29).

En analyse univariée, les facteurs prédictifs revenus statistiquement significatifs étaient: la résistance à la castration, revenue comme facteur de risque de récurrence biochimique avec HR à 5,30 (IC95% 1,20 – 22,45, $p = 0,045$), le temps du doublement du PSA supérieur à 6 mois avec HR 0,92 (IC 95% 0,01 – 0,97 $p = 0,013$), le primotraitement par chirurgie et radiothérapie de loge avec HR à 0,19 (IC95% 0,04 – 0,97, $p = 0,029$) par rapport au primotraitement par radiothérapie ou curiethérapie et le délai entre les irradiations sur le volume ganglionnaire supérieur à 70 mois avec un HR à 0,19 (IC95% 0,04 – 1,00, $p = 0,031$). Il y aurait une tendance statistique pour que les scores histopronostiques initiaux « hauts risques » (ISUP 4-5) soient un facteur de risque de récurrence biochimique par rapport aux risques faibles et intermédiaires ISUP 1-2-3 (OR à 3,94 IC95% 0,93 – 16,65).

Tableau 29 : Recherche de facteurs prédictifs d'efficacité pour la réirradiation ganglionnaire (analyse univariée sur 22 patients)

Facteurs de risque	N event / N total	Taux RFS 6 mois %	HR	IC95%	p-value
Age					
< 74 ans	5/13	59,41	1		0,860
> 74 ans	4/9	50	1,13	0,30 – 4,20	
Hormonothérapie concomitante					
Non	6/16	65,00	1		0,292
Oui	3/6	.	2,24	0,53 – 9,40	
Castration					
Sensible	6/18	66,96	1		0,045
Résistant	3/4	.	5,20	1,20 – 22,45	
Score OMS					
0	2/5	80,00	1		0,748
1	6/13	45,13	1,67	0,33 – 8,38	
2	¼	.	2,30	0,20 – 26,31	
ISUP initial					
1 – 2 – 3	4/15	73,85	1		0,057
4 – 5	5/7	.	3,94	0,93 – 16,65	
Taux PSA prétraitement					
< 2 ng /mL	4/11	64,81	1		0,323
> 2 ng/mL	5/11	44,44	1,95	0,52 – 7,32	
Temps de doublement PSA					
< 6 mois	7/12	.	1		0,013
> 6 mois	2/10	87,50	0,92	0,01- 0,97	
Récidive intra prostatique					
Non	7/16	58,33	1		0,710
Oui	2/6	50,00	1,37	0,27 – 6,86	
Traitements antérieurs					
RT (HT) ou curiethérapie	6/11	26,67	1		0,029
Chirurgie + RT loge	3/11	80,00	0,19	0,04 – 0,97	
Dose 1^{ère} irradiation sur ganglion					
< 54 Gy	4/12	57,14	1		0,777
> 54 Gy	5/10	54,00	1,21	0,32 – 4,51	
Intervalle entre les irradiations					
< 70 mois	7/11	26,67	1		0,031
> 70 mois	2/11	80,00	0,19	0,04 – 1,00	
Topographie ganglion					
Pelvien	8/19	53,45	1		0,624
Extrapelvien	1/3	66,67	0,61	0,08 – 4,93	
SUV max					
< 10	7/12	50,00	1		0,439
> 10	2/6	.	0,55	0,11 – 2,71	
Volume traité					
< 4 cc	6/13	60,32	1		0,548
> 4 cc	3/7	39,68	1,23	0,56 – 4,57	
Volume métabolique (manuel)					
< 2 cc	6/12	55,56	1		0,746
> 2 cc	2/8	58,33	0,8	0,20 – 3,21	
Volume métabolique (semi-auto)					
< 1 cc	6/14	62,34	1		0,632
> 1 cc	3/6	41,67	1,41	0,35 – 5,67	
PTV V100 délivré					
< 61%	6/11	53,03	1		0,665
> 61%	3/11	66,67	0,73	0,17 – 3,10	
PTV V95 délivré					
< 96 %	5/10	48,00	1		0,904
> 96%	4/12	66,67	0,92	0,25 – 3,45	
GTV V100 délivré					
< 77%	6/11	53,03	1		0,677
> 77%	3/11	62,22	0,75	0,18 – 3,02	

En analyse multivariée, le seul facteur revenu statistiquement significatif était le temps de doublement du PSA supérieur à 6 mois.

8. Toxicités urinaires et digestives aiguës

Le *tableau 30* rapporte les toxicités urinaires et digestives aiguës à 3 mois de la cohorte RG. Sur le plan urinaire, un patient a présenté une toxicité urinaire de grade 1 à type de brûlures mictionnelles à trois mois de la réirradiation d'une récurrence ganglionnaire ilio-obturatrice droite après prostatectomie radicale et radiothérapie de rattrapage de la loge prostatique. Un patient avait une toxicité urinaire aiguë de grade 3 à type de rétention aiguë d'urine. Il a reçu une radiothérapie lomboaortique et pelvienne de 46 Gy avec surimpression de dose à 60 Gy sur les ganglions lomboaortiques macroscopiquement atteints terminée en février 2021 ainsi qu'une radiothérapie stéréotaxique guidée par IRM sur le ganglion présacré, 30 Gy en cinq fractions de 6 Gy, terminée en avril 2021. A six semaines post-traitement, le patient avait présenté une rétention aiguë d'urine qui avait nécessité la pose d'une sonde urinaire à demeure. Sur le plan digestif, trois patients (14%) ont présenté des douleurs abdominales de grade 1 et quatre patients (18%) ont présenté une diarrhée de grade 1. Ces effets secondaires digestifs sont survenus chez des patients ayant reçu une irradiation ganglionnaire au-dessus de la bifurcation iliaque commune ou dans les premiers centimètres proximaux iliaques internes.

Tableau 30 : Toxicités aiguës digestives à la suite de réirradiation de récurrences ganglionnaires (22 patients).

Toxicités urinaires	N (%)	Toxicité digestives	N (%)
Brûlure mictionnelle		Douleurs abdominales	
Grade 0	21 (95%)	Grade 0	19 (86%)
Grade 1	1 (5%)	Grade 1	3 (14%)
Dysurie		Diarrhée	
Grade 0	21 (95%)	Grade 0	18 (82%)
Grade 1	0 (0%)	Grade 1	4 (18%)
Grade 2	0 (0%)		
Grade 3	1 (5%)		

Nous n'avons recensé aucune toxicité tardive urinaire ou digestive à 6 mois, évaluée sur 13 patients.

9. Analyse des facteurs prédictifs de toxicité digestives aigues

Les toxicités étudiées dans cette analyse étaient uniquement digestives à type de douleurs abdominales et de diarrhée car trop peu d'événements de toxicités urinaires aigues ont été recensés. La recherche de facteurs de toxicité aiguë digestive a été effectuée sur vingt-deux patients. Les facteurs étudiés étaient: l'âge, l'administration d'une hormonothérapie concomitante à l'irradiation ganglionnaire, l'état général selon le *Performans status* de l'OMS, le stade histopronostique ISUP initial, le taux de PSA avant l'irradiation ganglionnaire, le temps de doublement du PSA, la présence d'une récurrence locale associée à la récurrence ganglionnaire, le type de traitement initial, la dose de la première irradiation sur le volume ganglionnaire, l'intervalle entre les deux irradiations, la topographie pelvienne ou extrapelvienne du ganglion traité, le volume traité, le volume métabolique délinéé manuellement à l'aide du TEP scanner à la choline ou au PSMA, ou délinéé de manière semi-automatique, la contrainte dosimétrique Dmax et V19,5 sur le grêle. Le *tableau 31* résume les résultats sur la recherche de facteurs prédictifs de toxicité digestive aigue. Aucun paramètre n'est revenu statistiquement significatif en analyse univariée, ainsi qu'en analyse multivariée pour les facteurs revenus avec un p-value > 0,2 en analyse univariée. L'intervalle de plus de 70 mois entre les irradiations aurait une tendance statistique à être un facteur protecteur de la toxicité digestive aigue (OR à 0,27 IC95% 0,04 – 1,85).

Tableau 31 : Recherche de facteurs prédictifs de toxicité digestive aiguë pour la réirradiation de récurrence ganglionnaire (analyse univariée sur 22 patients).

Facteurs de risque	Toxicité aiguë digestive (Oui /Non)					
	Non (N = 15)	Oui (N = 7)	Total (N=22)	OR	IC95%	p-value
Age						
< 74 ans	8 (53%)	5 (71%)	13 (59%)	1		0,415
> 74 ans	7 (47%)	2 (29%)	9 (41%)	0,46	0,07 – 3,14	
Hormonothérapie concomitante						
Non	11 (73%)	5 (71%)	16 (73%)	1		0,926
Oui	4 (27%)	2 (29%)	6 (27%)	1,10	0,15 – 8,13	
Score OMS						
0	4 (27%)	1 (14%)	5 (23%)	1		0,630
1	9 (60%)	4 (57%)	13 (59%)	1,78	0,15 – 21,39	
2	2 (13%)	2 (29%)	4 (18%)	4,00	0,21 – 75,66	
ISUP initial						
1 – 2 – 3	11 (73%)	4 (57%)	15 (68%)	1		0,453
4 - 5	4 (27%)	3 (43%)	7 (32%)	2,06	0,31 – 13,57	
Taux PSA prétraitement						
< 2 ng /mL	6 (40%)	5 (71%)	11 (50%)	1		0,165
> 2 ng/mL	9 (60%)	2 (29%)	11 (50%)	0,27	0,04 – 1,85	
Temps de doublement PSA						
< 6 mois	9 (60%)	3 (43%)	12 (55%)	1		0,452
> 6 mois	6 (40%)	4 (57%)	10 (45%)	2,00	0,32 – 12,33	
Récidive intra prostatique						
Non	11 (73%)	5 (71%)	16 (73%)	1		0,926
Oui	4 (27%)	2 (29%)	6 (27%)	1,10	0,15 – 8,13	
Traitements antérieurs						
RT (HT) ou curiethérapie	6 (40%)	5 (71%)	11 (50%)	1		0,165
Chirurgie + RT loge	9 (60%)	2 (29%)	11 (50%)	0,27	0,04 – 1,85	
Dose 1^{ère} irradiation sur ganglion						
< 54 Gy	8 (53%)	4 (57%)	12 (55%)	1		0,867
> 54 Gy	7 (47%)	3 (43%)	10 (45%)	0,86	0,14 – 5,23	
Intervalle entre les irradiations						
< 70 mois	6 (40%)	5 (71%)	11 (50%)	1		0,165
> 70 mois	9 (60%)	2 (29%)	11 (50%)	0,27	0,04 – 1,85	
Topographie ganglion						
Pelvien	12 (80%)	7 (100%)	19 (86%)	.		.
Extra-pelvien	3 (20%)	0 (0%)	3 (14%)	.		.
Volume traité						
< 4 cc	8 (40%)	4 (20%)	12 (60%)	1		0,765
> 4 cc	6 (30%)	2 (10%)	8 (40%)	2,56	0,64 – 11,34	
Volume métabolique (manuel)						
< 2 cc	9 (64%)	3 (50%)	12 (60%)	1		0,552
> 2 cc	5 (36%)	3 (50%)	8 (40%)	1,80	0,26 – 12,50	
Volume métabolique (semi-auto)						
< 1 cc	10 (71%)	4 (67%)	14 (70%)	1		0,832
> 1 cc	4 (29%)	2 (33%)	6 (30%)	1,25	0,16 – 9,76	
Grêle Dmax délivré						
< 9,83 Gy	5 (45%)	3 (60%)	8 (50%)	1		0,589
> 9,83 Gy	6 (55%)	2 (40%)	8 (50%)	0,56	0,06 – 4,76	
Grêle V19,5Gy délivré						
< 3%	6 (55%)	2 (40%)	8 (50%)	1		0,589
> 3%	5 (45%)	3 (60%)	8 (50%)	1,80	0,21- 15,41	

V. DISCUSSION

Cette étude dont le recueil a été fait de manière prospective a inclus tous les patients traités consécutivement sur le MRidian® à l'Institut du Cancer de Montpellier entre octobre 2019 et mai 2021 pour une récurrence locale et/ou ganglionnaire d'un cancer de prostate dont le traitement antérieur avait comporté une irradiation prostatique et/ou pelvienne.

Concernant la cohorte récurrence locale (RL, récurrence intraprostatique ou dans la loge prostatique) la tolérance aiguë urinaire et digestive était excellente. La toxicité urinaire tardive de grade 1-2 (48% de dysurie de grade 1-2 et 50% de pollakiurie de grade 1) était probablement surestimée du fait d'une toxicité urinaire séquellaire de la première irradiation non complètement rapportée par le patient (dysurie de grade 1-2 à 18% et une pollakiurie grade 1-2 de 31%). Il n'y avait aucune toxicité de grade 3-4. La fonction sexuelle n'a pas été évaluée mais était déjà probablement altérée par le primotraitement. Pour la toxicité digestive de la cohorte RL, la seule toxicité aiguë et chronique retrouvée était une incontinence rectale chez seulement un patient. Ce patient avait eu un traitement initial par prostatectomie radicale avec irradiation de rattrapage du lit tumoral initial et présentait une véritable hypotonie du sphincter anal au toucher rectal. Le volume cible était à proximité de la paroi rectale antérieure. La dose maximale cumulée reçue par le mur antérieur du rectum entre les deux irradiations était de 139 Gy. On notait également chez ce patient une accélération du transit avec parfois une diarrhée de grade 1, séquellaire du primotraitement, qui pourrait être un facteur aggravant de l'incontinence. Aucun facteur prédictif statistiquement significatif de toxicité urinaire précoce ou tardive n'a été retrouvé dans notre étude en analyse uni ou multivariée. Ceci pourrait être dû à un manque de puissance (effectif trop faible), un manque d'événements ou un temps de suivi trop court pour la recherche de toxicité tardive. Dans la littérature, la réirradiation prostatique administrée avec une BED >120 Gy était un facteur prédictif indépendant de toxicité urinaire tardive de grade > 1 ($HR=2,96$, $IC95\ 1,35 - 6,5$ avec $p=0,007$) d'après *Pasquier et al* (119). Le volume de traitement (traitement partiel prostatique vs traitement de la totalité de la glande prostatique) n'était aucunement prédictif de toxicité urinaire tardive. Dans notre étude, la diminution des volumes de traitements (11cc en moyenne) par rapport à l'étude rétrospective de *Pasquier et al* (moitié voire la totalité de la prostate traitée) ne serait donc pas nécessaire ou suffisante pour diminuer la toxicité urinaire tardive (*voir tableau 5*) (90). De plus, la réirradiation de loge prostatique après chirurgie est retrouvée dans la littérature comme étant un facteur de

risque de toxicité urinaire tardive. Le primotraitement qualifié « d'intensif » selon *Fuller et al*, c'est à dire une chirurgie suivie d'une radiothérapie de loge était significativement associé à un risque de toxicité urinaire tardive de grade 3-4 supérieur par rapport à une radiothérapie prostatique normofractionnée ($p=0,026$) (91). La réirradiation de loge, dans l'étude de *Jereczek et al*, était statistiquement associée à un risque accru de toxicité urinaire tardive de grade 2 ($p=0,002$) par rapport à la réirradiation de prostate en place (89). Ce facteur n'était pas retrouvé statistiquement significatif dans notre étude avec un OR à 0,14 (IC95% 0,01 - 1,78). Cela peut être dû à un manque de puissance.

La médiane de survie sans récurrence biochimique dans la cohorte RL de notre étude était de 11,96 mois, avec une survie sans récurrence biochimique à 12 mois de 47,08% (IC95% 29,49 - 62,83). Les résultats sur l'efficacité de la réirradiation de la cohorte RL semblent à première vue inférieurs aux résultats obtenus avec les autres traitements de rattrapage des récurrences locales de cancer de prostate. En effet, dans la méta-analyse MASTER, les patients ayant reçu un traitement de rattrapage avaient une médiane de survie sans récurrence biochimique allant de 14 à 50 mois. Cependant la population de notre étude était différente des autres études portant sur les traitements de rattrapage des cancers de prostate, avec 15% des patients au moins déjà oligométastatiques ganglionnaires. Lorsqu'on considère seulement les patients avec une récurrence isolée à la prostate, sans atteinte métastatique ganglionnaire, la médiane de SSRB monte à 12,18 mois et la SSRB à 12 mois à 52,06% (IC95% 33,16 - 67,97). L'explication de ce moins bon résultat pourrait aussi en partie être expliquée par un volume de traitement prostatique trop restreint, ne prenant pas en compte dans un CTV (créé à la fois par une marge automatique autour du GTV et par la prise en compte des biopsies positives en dehors du volume défini par l'imagerie seul) l'atteinte microscopique intraprostatique (ou dans la loge de prostatectomie), comme dans le protocole du GETUG-AFU31 (119). Un CTV était défini à 5mm autour du GTV et devait être strictement inférieur à la moitié du volume prostatique. La définition du CTV incluait d'éventuelles biopsies prostatiques systématiques positives. De plus, les volumes de traitement prostatique paraissent plus petits que dans les autres traitements irradiants et non irradiants de récurrences prostatiques dans les études de la méta-analyse MASTER (voir tableau 5). D'une part, la réirradiation de l'ensemble de la prostate semblait avoir une très bonne efficacité puisque la médiane de survie sans récurrence biochimique était de 50 mois, et avec le taux le plus faible de seconde récurrence locale de 6% à cinq ans de suivi sans toxicité surajouté (aucune toxicité digestive tardive et 8% de toxicités urinaires tardives de grade 3- 4 à cinq ans dans l'étude

de *Fuller et al* (91). A l'inverse, la réirradiation focale centrée sur la récurrence confirmée par biopsie prostatique donnerait de moins bons résultats avec une médiane de survie de 24 mois avec 6% de toxicité urinaire de grade 3-4 tardive à 2 ans sans aucune toxicité digestive de grade 3-4 à deux ans de suivi (92). Il semblerait donc que la réirradiation de la glande prostatique dans son ensemble donne de meilleurs résultats que la réirradiation focale sans surtoxicité apparente. Un essai prospectif randomisé pourrait répondre à la question du volume de réirradiation prostatique. D'autre part, dans la méta-analyse MASTER, la prostatectomie radicale de rattrapage concernait par définition l'ensemble de la prostate, la curiethérapie HDR de rattrapage concernait en moyenne 85% de la prostate, la curiethérapie concernait en moyenne 92% de la prostate, l'HIFU 86% du volume prostatique, et la cryothérapie 93% de la prostate en moyenne avec des résultats BRF5 autour de 50% à cinq ans (88). Au total, il apparaissait que les volumes prostatiques traités semblaient plus petits que les autres traitements de rattrapage dans la littérature avec un volume traité moyen de 11cc (minimum 1cc, maximum 61cc). Cependant, dans notre étude, le volume traité était toujours supérieur aux volumes métaboliques obtenus que ce soit avec une délimitation manuelle ou semi-automatique. Or, du fait de l'effet de volume partiel, le TEP scanner pourrait surestimer la taille des récurrences intraprostatiques lorsque la dimension seuil de détection de 8mm de grand axe est atteinte. De ce fait, les volumes GTV de notre étude pourraient surestimer les volumes réels des récurrences tumorales locales. De plus, dans notre étude, ni les volumes métaboliques, ni le volume traité n'étaient retrouvés comme étant des facteurs prédictifs de seconde récurrence locale ($p > 0,05$). La définition de la récurrence locale du cancer de prostate était, dans notre étude basée sur un faisceau d'arguments biologiques (augmentation du PSA à plus de 2ng/mL au-dessus du nadir sur deux prélèvements successifs) et d'imagerie (IRM et/ou TEP scanner à la choline retrouvant une cible) sans biopsie prostatique systématique prouvant histologiquement la récurrence. Ce choix était justifié par la volonté que le patient puisse bénéficier d'un traitement de rattrapage de récurrence prostatique non invasif sans biopsie et sans pose de fiduciaires. La spécificité de la combinaison de l'IRM prostatique multiparamétrique et du TEP scanner à la choline est bonne (86%), pour peu que le PSA à la récurrence biochimique soit supérieur à 2 ng/mL d'après *Kanoun et al* (54). Pour autant, la sensibilité paraissait assez médiocre (38%), avec un taux de faux négatif important des deux examens d'imagerie combinés. L'essor du TEP scanner au PSMA et des techniques d'imagerie hybride TEP/IRM pourraient permettre une meilleure sélection des malades en permettant d'augmenter le nombre de patients éligibles à une réirradiation prostatique guidée par IRM. De même, dans notre étude, neuf secondes

récidives locales avérées ont été relevées. Deux récidives (22%) étaient dans la loge de prostatectomie et sept récidives (78%) étaient intraprostatiques. L'essentiel de ces récidives étaient situées à l'intérieur du champ de réirradiation. Cela peut laisser suggérer une dose de prescription insuffisante. Ainsi, la dose de prescription était majoritairement de 30 Gy en cinq fractions de 6 Gy, ce qui correspondait à une BED (dose équivalente biologique) de 120 Gy et une EQD2 (dose équivalente en fraction de 2 Gy) de 60 Gy avec un ratio alpha / bêta prostatique de 2 Gy. Ceci était conforme avec les résultats publiés par *Jereczek et al* et *Pasquier et al* sur les réirradiations prostatiques, qui ont montré qu'une BED supérieure à 120 Gy avec un rapport alpha / bêta prostatique à 2 Gy (ou une BED supérieure à 130 Gy avec un rapport alpha / bêta prostatique à 3 Gy) était un facteur prédictif indépendant de survie sans récurrence biochimique (89)(90). Cependant, dans notre étude, pour des raisons de respect des contraintes urétrales et vésicales, des schémas d'irradiation avec des BED inférieures ont été prescrits chez 16% des patients. Parmi les neuf patients qui ont présenté une seconde récurrence locale, quatre (45%) avaient un schéma de réirradiation avec BED inférieure à 120 Gy. Par ailleurs, dans l'essai de phase I/II du GETUG AFU 31, la BED de 120 Gy était dépassée puisque c'est le pallier de six séances de 6 Gy (BED de 144 Gy) qui est actuellement expérimenté. Enfin, dans les cinq autres études sur la radiothérapie stéréotaxique de rattrapage dans la méta-analyse MASTER, les schémas d'irradiation dépassaient la BED de 120 Gy. Le schéma d'irradiation de 30 Gy en cinq fractions de 6 Gy pour les réirradiations de prostate en place et de 25 Gy en cinq fractions de 5 Gy (BED=87,5 Gy) pour les réirradiations de loge prostatique, donnaient une survie sans récurrence biochimique globale de 40% à deux ans, comparables à nos résultats dans l'étude de *Jereczek et al* (89). Une hormonothérapie concomitante à la réirradiation était administrée chez 10% des patients. Le schéma d'irradiation de 34 Gy en cinq fractions de 6,8 Gy (BED=149,60 Gy) de l'étude de *Fuller et al*, donnait de très bon résultats avec une survie sans récurrence biochimique de 60% à cinq ans pour les réirradiations de prostate en place (91). Le schéma de réirradiation de prostate en place de 36 Gy en six fractions de 6 Gy (BED=144 Gy) de l'étude de *Pasquier et al*, donnait des résultats similaires avec une survie sans récurrence biochimique de 55% à trois ans, avec 34% des patients ayant bénéficié d'une hormonothérapie de douze mois (90). Ce schéma de réirradiation de prostate en place de 36 Gy en six fractions de 6 Gy était aussi prescrit dans l'étude de *Leroy T et al*, avec une survie sans récurrence biochimique de 54% à deux ans, dont cinq récurrences locales (22%) sur les vingt-trois patients traités (93). Enfin, le schéma de réirradiation de prostate en place de 35 Gy en sept fractions de 5 Gy (BED=157,50 Gy) de l'étude de *Mbeutcha et al*, donnait une

survie sans récurrence biochimique d'environ 50% à 2 ans (92). En conséquence, la SSRB des récurrences locales des cancers de prostate pourrait être améliorée en augmentant la dose de prescription du traitement de réirradiation.

Dans notre étude, le temps de doublement du PSA supérieur à 6 mois était un facteur prédictif d'efficacité de la réirradiation locale, revenu statistiquement significatif avec un HR à 0,36 (IC95% 0,16 - 0,79, $p=0,010$), à six mois de la réirradiation, en analyse univariée. Parmi les facteurs prédictifs d'efficacité de la réirradiation de récurrence intraprostatique retrouvés dans la littérature (tableau 5), le score ISUP 1 initial, dans l'étude de *Pasquier et al*, était associée à une meilleure survie sans récurrence biochimique à 3 ans que les risques intermédiaires ISUP 2 et 3 (HR à 4,39, IC95% 1,65 – 11,72, $p = 0,009$) et les hauts risques ISUP 4 et 5 (HR à 3,92, IC95% 1,47 - 10,48), en analyse multivariée (90). Les patients de notre étude à risque intermédiaire initial (ISUP 2-3) n'avaient pas de surrisque significatif d'avoir une récurrence biochimique par rapport aux patients à faible risque (score ISUP 1 initial) (OR à 1,01 IC95% 0,38 – 2,74). Il en était de même pour les patients à haut risque (ISUP 4 et 5) (OR à 1,65 IC95% 0,61 – 4,49). Cette différence de résultats peut être due à un manque de puissance de notre étude. L'intervalle long entre la fin de la première irradiation et la récurrence, dans l'étude de *Pasquier et al*, était associé à une meilleure survie sans récurrence biochimique à 3 ans (HR 0,87, IC95% 0,77-0,98, $p=0,025$), en analyse multivariée (90). Un taux de PSA inférieure à 6,92 ng/mL dans l'étude de *Fuller et al*, était associé à une meilleure survie sans récurrence biochimique à 5ans (78% vs 12%, $p=0,001$), en analyse multivariée (91). Dans notre étude, le taux de PSA préthérapeutique (avec une médiane à 3,45 ng/mL) n'est pas ressorti comme facteur pronostique péjoratif statistiquement significatif (HR 0,98 IC95% 0,45- 2,12). Le stade ISUP initial n'est pas non plus ressorti comme facteur péjoratif ($p>0,05$). Ceci est probablement dû à un manque de puissance (faible nombre de patient). Enfin, l'existence de facteurs confondants, comme l'administration d'une hormonothérapie de première ou de deuxième génération concomitante à la réirradiation chez 15% des patients et l'administration d'un traitement de rattrapage antérieur à la réirradiation chez 23% des malades, (HIFU, hormonothérapie intermittente ou même chimiothérapie palliative) pourrait sous estimer le poids des différents facteurs prédictifs potentiels testés.

La sélection des patients candidats à une réirradiation locale de rattrapage est à améliorer. En effet, en comparaison avec le primodiagnostic, le diagnostic clinique par le toucher rectal

est peu contributif car la recherche d'une récidive sur une prostate atrophique est peu aisée, d'autant plus que sur le plan histologique, la récidive en territoire irradié est peu nodulaire mais plutôt diffuse sous la forme d'îlots carcinomateux disséminés dans de vastes plages de fibrose postatique. Le score de Gleason est difficile d'interprétation car les mitoses cellulaires difficiles à visualiser par le pathologiste et souvent sous estimées. De même, le taux de PSA supérieur à 10 ng/mL lors de la récidive biochimique est associé à un risque de récidive extraprostatique voire métastatique important. La perte de l'anatomie zonale prostatique en territoire irradié ne permet pas l'utilisation du score de PIRADS lors de l'interprétation de l'IRM prostatique multimodale. Le TEP scanner à la choline malgré une bonne spécificité, manque de sensibilité et le TEP scanner au PSMA devra être préféré à l'avenir. Néanmoins l'effet de volume partiel du TEP scanner surestime le volume de la récidive locale qui ne peut être réduit à moins de 8mm de diamètre. L'IRM prostatique multimodale a une meilleure résolution spatiale des tissus mous (de l'ordre de 1,5 mm) mais l'utilisation de champs magnétiques importants (1,5T voire 3T) entraîne des phénomènes de distorsion de l'image, ce qui peut modifier la géométrie de la cible prostatique. En conséquence, certains auteurs comme *Pasquier et al*, préconisaient la réalisation de biopsies prostatiques pour le diagnostic et comme aide à la délimitation d'un CTV prostatique qui incluerait l'atteinte microscopique non visible à l'imagerie (119).

Dans la cohorte de réirradiation ganglionnaire de rattrapage (RG) de notre étude, 18% des patients ont présenté une diarrhée de grade 1, sans aucune toxicité de grade 1 supérieur à 1, témoignant d'une excellente tolérance aigue digestive. Concernant la toxicité urinaire, un patient (5%) a présenté une incontinence urinaire de grade 1 et un patient (5%) a présenté une dysurie de grade 3. Aucun facteur prédictif de toxicité digestive ou urinaire n'a été retrouvée que ce soit en analyse uni ou multivariée. Ces résultats sur la toxicité, malgré le manque de puissance et de temps de suivi, sont conformes avec l'essai de phase II multicentrique, OLIGOPELVIS, sur l'irradiation ganglionnaire de rattrapage (123). En effet, dans cet essai, la toxicité digestive tardive de grade 2 et plus était faible à seulement 2% et la toxicité urinaire de grade 2 et plus à 10% à trois ans de suivi. Aucun facteur prédictif de toxicité n'a été relevé dans notre étude comme dans l'essai OLIGOPELVIS.

La survie sans récidive biochimique à 6 mois de la cohorte RG notre étude était de 56,10% (IC95 30,76 – 75,32) et la médiane de survie sans récidive biochimique était de 7,10 mois. Le taux de PSA médian n'était pas statistiquement diminué à 6 mois de l'irradiation

ganglionnaire (1,28 vs 1,98 ng/mL, $p=0,666$). Chez ces patients métastatiques ganglionnaires, l'objectif est avant tout le temps sans hormonothérapie, qui n'a pas pu être évalué dans notre étude du fait d'un temps de suivi trop court. Ces résultats d'efficacité sont inférieurs à ceux de l'essai OLIGOPELVIS. En effet, la médiane de survie sans récurrence biochimique était de 25,9 mois et la survie sans récurrence biochimique à 2 ans était de 58%. Cette différence pourrait être expliquée par une sélection des patients différentes. En effet, dans notre étude, 73% des patients avaient déjà bénéficié d'une radiothérapie extensive pelvienne alors que dans l'étude OLIGOPELVIS, les patients traités étaient naïfs de tout traitement sur le pelvis. La rechute ganglionnaire en territoire irradié pourrait alors être un facteur pronostic défavorable sur la survie sans récurrence biochimique. De plus, la majorité (94%) des patients n'avait pas d'hormonothérapie concomitante à la réirradiation (contrairement à l'étude OLIGOPELVIS où tous les patients avaient une hormonothérapie courte de 6 mois).

Dans notre étude, le temps de doublement du taux de PSA supérieur à 6 mois (HR à 0,92 ; $IC95$ 0,01 – 0,97; $p=0,013$) et le délai entre les deux irradiations ganglionnaires supérieurs à 70 mois (HR à 0,19 $IC95\%$ 0,04 – 1,00, $p=0,031$) étaient des facteurs prédictifs de réponse à l'irradiation ganglionnaire sur la survie sans récurrence biochimique en analyse univariée (le temps de doublement du PSA supérieur à 6 mois était également retrouvé comme facteur prédictif d'efficacité de l'irradiation ganglionnaire en analyse multivariée). En effet, le temps de doublement supérieur à 6 mois et un intervalle long entre les deux irradiations sont en faveur d'une maladie prostatique oligométastatique lentement évolutive qui pourrait bénéficier le plus de l'irradiation ganglionnaire de rattrapage. De même, la résistance à la castration était un facteur prédictif défavorable sur la SSRB, revenu statistiquement significatif avec un HR à 5,20 ($IC95\%$ 1,20 – 22,45 ; $p=0,045$). Cette population de patients avec un plus grand volume métastatique bénéficie le moins de l'irradiation ganglionnaire de rattrapage. Dans l'essai OLIGOPELVIS, aucun de ces facteurs de risque n'avaient été retenus comme étant prédictif d'efficacité. Ces différences s'expliquent par le fait que le temps de doublement du PSA étudié était d'une durée supérieure à 3 mois (OR à 0,88 $IC95\%$ 0,70 – 1,10, $p=0,3$) alors que dans notre étude le facteur étudié est le temps de doublement supérieur à 6 mois. Le délai entre les deux irradiations supérieurs à 5 ans n'a pas été retrouvé comme étant un facteur prédictif statistiquement significatif d'efficacité (HR à 1,09 $IC95\%$ 0,72 – 1,67). Dans notre étude, le délai entre les deux irradiations de plus de trois ans est ressorti comme un facteur prédictif positif statistiquement significatif (HR à 0,19 ($IC95\%$ 0,04 – 1,00, $p =$

0,031)). Enfin, l'ajout d'une hormonothérapie concomitante systématique dans l'essai OLIGOPELVIS pourrait être un facteur de confusion qui peut masquer l'effet des autres facteurs de risque sur l'efficacité du traitement par réirradiation. L'objectif du traitement de rattrapage ganglionnaire (associé ou non à une réirradiation de récurrence locale) était avant tout d'éliminer toutes les atteintes « visibles » du cancer de prostate pour augmenter la survie globale. En effet, la survie sans maladie est un bon critère de jugement de substitution de la survie globale (124). L'irradiation par IRM Linac est un traitement de choix pour ces atteintes oligométastatiques ganglionnaires mobiles et de faible volume (volume médian de 5,8 cc). L'association de la réirradiation avec une hormonothérapie pourrait permettre d'améliorer la survie sans récurrence biochimique, ainsi que le contrôle local et à distance, au détriment de la qualité de vie étant donné les effets secondaires de l'hormonothérapie. Dans notre étude, seulement 15% des patients traités pour une récurrence locale et 27% traités pour une récurrence ganglionnaire ont reçu une hormonothérapie concomitante de première ou de deuxième génération. L'action systémique de l'hormonothérapie pourrait ralentir l'évolution de la maladie micrométastatique mais aussi améliorer le contrôle local, de la même manière que dans le cancer de prostate à haut risque en primotraitement, où la radiohormonothérapie longue est un traitement standard et a une action radiosensibilisante déjà cliniquement prouvée. Sur le plan radiobiologique, pendant l'irradiation, le récepteur aux androgènes est impliqué dans la modulation de la réparation des lésions de l'ADN radio-induites. Ce dernier est synthétisé et surexprimé dans le cytoplasme cellulaire puis transloqué dans le noyau de manière durable (125). Il active directement l'enzyme DNA-PK impliquée dans la voie de réparation des cassures double brins NHEJ. Aussi, les lésions radio-induites favorisent notamment le recrutement de la protéine de signalisation PARP-1, qui elle-même active la synthèse et le recrutement dans le noyau du récepteur aux androgènes. L'hormonothérapie, qui est un inhibiteur compétitif du récepteur aux androgènes, bloque de manière indirecte à la fois la réparation des lésions radio-induites et le recrutement de ce même récepteur.

L'immunothérapie pourrait être une thérapie associée intéressante. L'essai de phase II randomisé POSTCARD évalue l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique sur les localisations notamment ganglionnaires, associée ou non au Durvalumab chez des patients ayant un cancer de prostate oligométastatique hormonosensible. Le Durvalumab est une immunothérapie anti-PDL1. Le PDL1 est un ligand sécrété par les cellules tumorales leur permettant une tolérance du système immunitaire, en inhibant l'activité des lymphocytes T. La thérapie anti-PDL1 neutralise la protéine et l'empêche d'inhiber le système immunitaire.

La radiothérapie stéréotaxique détruit les cellules tumorales et faciliterait la présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes. Ce phénomène de vaccination antitumorale pourrait entraîner à la fois un effet radiosensibilisant local et un effet abscopal, c'est à dire une réponse systémique sur la maladie micrométastatique en dehors du champs d'irradiation. L'essai est en cours d'inclusion (126). L'utilisation de l'immunothérapie pourrait être étendue à la réirradiation prostatique pour augmenter le contrôle local et éliminer la maladie micrométastatique potentielle à l'instar de l'hormonothérapie.

La durée médiane d'une séance de traitement adaptatif à l'IRM linac était d'environ 45min, compatible avec un traitement de routine. Dans la cohorte RL de notre étude, l'adaptation du plan de traitement permettait une meilleure couverture du PTV (local et ganglionnaire) sans augmenter la dose aux organes à risque avoisinants et en respectant leurs contraintes. En effet, dans la cohorte RL de notre étude, il y avait un bénéfice de 2% de l'adaptation du plan de traitement sur la couverture de la V95% médiane du PTV (à 96% vs 94%, $p < 0,001$). Ce bénéfice ne s'accompagnait pas d'une augmentation significative de la dose médiane reçue aux organes à risque entre les plans prédits et délivrés (V27 rectum à 0,21cc vs 0,21 cc, $p=0,467$, V12 rectum à 11,0% vs 11,0%, $p=0,421$, V27 vessie à 1,0 cc vs 3,0 cc, $p=0,580$, V12 vessie à 5,0% vs 5,0% $p=0,583$, V36 urètre à 0,0cc vs 0,0 cc, $p < 0,05$ et V24 sur PRV urètre + 3mm à 23% vs 24%, $p=0,900$). De plus, les contraintes des organes à risque étaient toujours respectées (V27 rectale = 0,21cc inférieure à 2cc ; V12rectale = 11% inférieure à 20% ; V27 vessie = 0,03cc inférieure à 5cc ; V12vessie = 5% inférieure à 15% ; urètre V36 = 0cc inférieure à 1cc et V24 du PRV urètre+3 mm = 24% vs 30%). De même, dans la cohorte RG, il y avait un bénéfice dosimétrique statistiquement significatif de l'adaptation du traitement pour l'irradiation ganglionnaire avec une amélioration de 1% de la couverture du V95% médiane du PTV entre les plans prédits et délivrés (96% vs 95%, $p = 0,028$). Ce bénéfice ne s'accompagnait pas non plus d'une augmentation significative de la dose médiane reçue au niveau des organes à risque entre les plans prédits et délivrés (Dmax moelle à 1,96 Gy vs 1,92 Gy, $p=0,285$; Dmax grêle à 9,38 Gy vs 9,83 Gy, $p=0,918$; V19,5 grêle à 2,82cc vs 2,74 cc, $p=0,302$, Dmax colon à 2,11Gy vs 1,96 Gy, $p=0,753$, V25 colon à 2,12cc vs 1,98cc, $p=0,317$, V27 rectum à 8,0 cc vs 8,0 cc, $p=0,496$ et V12 rectum à 2% vs 1%, $p=0,496$) et leurs contraintes ont toujours été respectées (Dmax moelle < 25 Gy, Dmax grêle < 32 Gy, V19,5 grêle < 5cc, Dmax colon < 32 Gy, V25 colon < 5 cc, V27 rectale < 2cc, V12rectale < 20%). Le bénéfice du traitement adaptatif reste à démontrer en clinique,

notamment sur l'amélioration du contrôle local à toxicité identique par rapport à un traitement non adapté.

La radiothérapie guidée par IRM permet un traitement entièrement non invasif des récurrences prostatiques, ne nécessitant pas de mise en place de fiduciaux. En effet, l'implantation de fiduciaux, nécessaires avec d'autres techniques, est source de complications notamment infectieuses dans 1 à 4 % des cas, d'autant plus sur une prostate déjà irradiée (127).

L'alternative à la réalisation de biopsies prostatiques pourrait être l'extraction de paramètres radiomiques grâce à l'imagerie multimodale. En effet, la « radiomique » est l'analyse des paramètres de l'imagerie (IRM et PET scanner), à l'échelle du pixel, afin de rechercher des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement. L'extraction de ces paramètres radiomiques, non visibles à l'œil nu, est possible grâce à des logiciels informatiques gratuits de type LIFEX®. Des centaines de paramètres peuvent alors être extraits de manière automatique, pour peu que les volumes d'intérêt soient reconnus et délimités par d'autres logiciels d'intelligence artificielle. La validité interne des études de radiomiques présuppose que le nombre de paramètres analysés ne peut être supérieur au nombre de patients inclus (128). L'analyse radiomique pourrait étudier l'hétérogénéité tumorale des récurrences intraprostatiques en corrélant l'imagerie à l'histologie. On pourrait définir alors une cartographie de l'hétérogénéité tumorale à l'échelle du pixel, extraire ces paramètres radiomiques et trouver des associations statistiques avec les données cliniques comme des facteurs prédictifs de réponse au traitement. La cartographie de la récurrence prostatique à l'échelle du pixel pourrait aussi être une aide à la délimitation, en connaissant les zones tumorales « à risque » de récurrence, et qui pourrait bénéficier d'une escalade de dose ou « dose painting ».

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, un manque de puissance (nombre trop faible de patients) pour mettre en évidence d'éventuels facteurs prédictifs d'efficacité et de toxicité avec également un suivi trop court. Deuxièmement, l'utilisation de schémas de réirradiation avec une BED <120 Gy pour 16% de nos patients, qui pourrait diminuer la survie sans récurrence biochimique. Troisièmement, un volume d'irradiation focal ne prenant pas en compte dans un CTV la potentielle maladie microscopique intraprostatique non visible à l'imagerie. Enfin, le faible taux d'hormonothérapie concomitante à la réirradiation en

comparaison aux données de la littérature, et qui pourrait améliorer le contrôle local et à distance.

VI. CONCLUSION

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

VII. REFERENCES

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* mars 2015;65(2):87-108.
2. Defossez et al G. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
3. Le cancer de la prostate - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
4. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* juill 2015;25(9):536-42.
5. Masson E, Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie-Urologie* ; 1993:18500-B-10. [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/281389/biologie-moleculaire-de-la-prostate-normale-et-pat>
6. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate.* 1981;2(1):35-49.
7. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* avr 2002;167(4):1681-6.
8. Collège Français des Pathologistes (CoPath) [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_33/site/html/
9. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* févr 2016;40(2):244-52.
10. 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. 280(11):6.

11. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* déc 2013;64(6):895-902.
12. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate [Internet]. 2020 [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-9>
13. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* janv 2016;69(1):16-40.
14. Brindault J-P. Prostate Score Trainer : une plateforme en ligne d'entraînement et d'auto-évaluation à l'interprétation standardisée de l'IRM prostatique [Internet]. <http://pepite.univ-lille2.fr/notice.html?id=UDSL2-workflow-9963&printable=true>. [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-9963>
15. Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
16. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* janv 2014;65(1):124-37.
17. Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* mai 2013;23(6):378-85.
18. Langrand-Escure J, de Crevoisier R, Llagostera C, Créhange G, Delaroche G, Lafond C, et al. Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito-urinary group (GETUG) recommendations. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* avr 2018;22(2):193-8.
19. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Early Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 6 mars 2014;370(10):932-42.
20. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* nov 2010;11(11):1066-73.

21. Lam Cham Kee D, Peiffert D, Hannoun-Lévi J-M. Brachytherapy boost for prostate cancer: A national survey from Groupe curiethérapie - Société française de radiothérapie oncologique. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* déc 2019;23(8):847-52.
22. Kee DLC, Gal J, Falk AT, Schiappa R, Chand M-E, Gautier M, et al. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 1 nov 2018;70:265-71.
23. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer.* 1 juill 2011;117(13):2883-91.
24. Nabid A, Carrier N, Martin A-G, Bahary J-P, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol.* oct 2018;74(4):432-41.
25. Soulié M, Salomon L. [Oncological outcomes of prostate cancer surgery]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2015;25(15):1010-27.
26. Monninkhof EM, van Loon JW, van Vulpen M, Kerkmeijer LGW, Pos FJ, Haustermans K, et al. Standard whole prostate gland radiotherapy with and without lesion boost in prostate cancer: Toxicity in the FLAME randomized controlled trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2018;127(1):74-80.
27. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, Keyes M, Halperin R, Pai H, et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2017;98(2):286-95.
28. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology.* juin 1996;47(6):878-81.
29. Petrelli F, Vavassori I, Coinu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin Cancer.* août 2014;12(4):215-24.
30. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol.* juin 2015;67(6):1009-16.
31. López Torrecilla J, Hervás A, Zapatero A, Gómez Caamaño A, Macías V, Herruzo I, et al. Uroncor consensus statement: Management of biochemical recurrence after radical

- radiotherapy for prostate cancer: From biochemical failure to castration resistance. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol*. août 2015;20(4):259-72.
32. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 5 mai 1999;281(17):1591-7.
33. Rouvière O. Imaging techniques for local recurrence of prostate cancer: for whom, why and how? *Diagn Interv Imaging*. avr 2012;93(4):279-90.
34. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, Magné N, Benyoucef A, Supiot S, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. oct 2020;21(10):1341-52.
35. Vale CL, Fisher D, Kneebone A, Parker C, Pearse M, Richaud P, et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Lond Engl*. 31 oct 2020;396(10260):1422-31.
36. Zaorsky NG, Calais J, Fanti S, Tilki D, Dorff T, Spratt DE, et al. Salvage therapy for prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol*. 6 août 2021;
37. Cochet A, Kanoun S, Humbert O, Walker P-M, Cormier L, Créhange G, et al. Quelle imagerie pour la prise en charge de la rechute biochimique du cancer de la prostate : TEP ou IRM ? *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2014;18(5):509-16.
38. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR, Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE). Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer*. 15 janv 2008;112(2):307-14.
39. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2008;71(4):1028-33.
40. Huang WC, Kuroiwa K, Serio AM, Bianco FJ, Fine SW, Shayegan B, et al. The anatomical and pathological characteristics of irradiated prostate cancers may influence the oncological efficacy of salvage ablative therapies. *J Urol*. avr 2007;177(4):1324-9; quiz 1591.
41. Lépinoy A, Cochet A, Cueff A, Cormier L, Martin E, Maingon P, et al. Pattern of occult nodal relapse diagnosed with (18)F-fluoro-choline PET/CT in prostate cancer patients with

- biochemical failure after prostate-only radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2014;111(1):120-5.
42. Coen JJ, Zietman AL, Thakral H, Shipley WU. Radical radiation for localized prostate cancer: local persistence of disease results in a late wave of metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2002;20(15):3199-205.
43. Vermeeren L, Meinhardt W, van der Poel HG, Valdés Olmos RA. Lymphatic drainage from the treated versus untreated prostate: feasibility of sentinel node biopsy in recurrent cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2010;37(11):2021-6.
44. Hellman S, Weichselbaum RR. Radiation oncology and the new biology. *Cancer J Sci Am.* oct 1995;1(3):174-9.
45. Bourgier C, Latorzeff I, Fenoglietto P, Boisselier P, Charissoux M, Llacer C, et al. [Treatment of oligometastatic or oligoprogression cancer]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2019;23(6-7):482-5.
46. Pembroke CA, Fortin B, Kopek N. Comparison of survival and prognostic factors in patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligometastases or oligoprogression. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juin 2018;127(3):493-500.
47. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet Lond Engl.* 18 mai 2019;393(10185):2051-8.
48. Meijer HJM, van Lin EN, Debats OA, Witjes JA, Span PN, Kaanders JHAM, et al. High occurrence of aberrant lymph node spread on magnetic resonance lymphography in prostate cancer patients with a biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2012;82(4):1405-10.
49. Supiot S, de Laroche G, Latorzeff I, Magné N, Créhange G, Carrie C, et al. Prostate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT) : résultats d'une étude internationale randomisée comparant deux schémas d'irradiation des cancers de prostate de risque intermédiaire. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2016;20(6):710.
50. Azria D, Créhange G, Castan F, Belkacemi Y, Lagrange J, Nguyen T, et al. Le taux d'apoptose lymphocytaire radio-induit CD8 prédicteur de la toxicité pelvienne après radiothérapie prostatique : résultats de l'étude prospective multicentrique française. *Prog En Urol.* 1 nov 2019;29(13):745.
51. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage

breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* mars 2010;11(3):258-65.

52. Wu LM, Xu J-R, Gu HY, Hua J, Zhu J, Chen J, et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* avr 2013;25(4):252-64.

53. Umbehr MH, Müntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* juill 2013;64(1):106-17.

54. Kanoun S, Walker P, Vrigneaud J-M, Depardon E, Barbier V, Humbert O, et al. 18F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Early Local Recurrence of Prostate Cancer Initially Treated by Radiation Therapy: Comparison With Systematic 3-Dimensional Transperineal Mapping Biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2017;97(5):986-94.

55. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, et al. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2008;35(1):18-23.

56. Rybalov M, Breeuwsma AJ, Leliveld AM, Pruijm J, Dierckx RA, de Jong IJ. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World J Urol.* avr 2013;31(2):319-23.

57. Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, Kuroiwa K, Drobnjak M, Eastham J, et al. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2007;69(1):62-9.

58. Sala E, Akin O, Moskowitz CS, Eisenberg HF, Kuroiwa K, Ishill NM, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology.* mars 2006;238(3):929-37.

59. Rouvière O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor--correlation with biopsy findings. *Urology.* mai 2004;63(5):922-7.

60. Westphalen AC, Coakley FV, Roach M, McCulloch CE, Kurhanewicz J. Locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: diagnostic performance of 1.5-T endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for detection. *Radiology.* août

2010;256(2):485-92.

61. Haider MA, Chung P, Sweet J, Toi A, Jhaveri K, Ménard C, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2008;70(2):425-30.
62. Venkatesan AM, Stafford RJ, Duran C, Soni PD, Berlin A, McLaughlin PW. Prostate magnetic resonance imaging for brachytherapists: Anatomy and technique. *Brachytherapy.* août 2017;16(4):679-87.
63. Sugimura K, Carrington BM, Quivey JM, Hricak H. Postirradiation changes in the pelvis: assessment with MR imaging. *Radiology.* juin 1990;175(3):805-13.
64. Piccardo A, Paparo F, Piccazzo R, Picazzo R, Naseri M, Ricci P, et al. Value of fused 18F-Choline-PET/MRI to evaluate prostate cancer relapse in patients showing biochemical recurrence after EBRT: preliminary results. *BioMed Res Int.* 2014;2014:103718.
65. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F. The effects of androgen deprivation therapy on the 18f-choline uptake in prostate cancer patients undergoing neoadjuvant treatment. *J Nucl Med.* 5 janv 2016;57(supplement 2):1551-1551.
66. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2015;56(8):1185-90.
67. Bluemel C, Krebs M, Polat B, Linke F, Eiber M, Samnick S, et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline-PET/CT. *Clin Nucl Med.* juill 2016;41(7):515-21.
68. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* janv 2011;59(1):51-60.
69. Passoni NM, Abdollah F, Suardi N, Gallina A, Bianchi M, Tutolo M, et al. Head-to-head comparison of lymph node density and number of positive lymph nodes in stratifying the outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer submitted to radical prostatectomy and extended lymph node dissection. *Urol Oncol.* janv 2014;32(1):29.e21-28.
70. Giovacchini G, Picchio M, Garcia-Parra R, Briganti A, Abdollah F, Gianolli L, et al. 11C-choline PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical failure during androgen-deprivation therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* févr 2014;55(2):233-41.

71. Giovacchini G, Guglielmo P, Mapelli P, Incerti E, Gajate AMS, Giovannini E, et al. 11C-choline PET/CT predicts survival in prostate cancer patients with PSA < 1 NG/ml. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. avr 2019;46(4):921-9.
72. Park H, Wood D, Hussain H, Meyer CR, Shah RB, Johnson TD, et al. Introducing parametric fusion PET/MRI of primary prostate cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. avr 2012;53(4):546-51.
73. Jansen BHE, van Leeuwen PJ, Wondergem M, van der Sluis TM, Nieuwenhuijzen JA, Knol RJJ, et al. Detection of Recurrent Prostate Cancer Using Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Patients not Meeting the Phoenix Criteria for Biochemical Recurrence After Curative Radiotherapy. *Eur Urol Oncol*. 19 févr 2020;
74. Sonni I, Eiber M, Fendler WP, Alano RM, Vangala SS, Kishan AU, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on Staging and Management of Prostate Cancer Patients in Various Clinical Settings: A Prospective Single-Center Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. août 2020;61(8):1153-60.
75. Schmidt Hegemann N-S, Rogowski P, Eze C, Schäfer C, Stief C, Lang S, et al. Outcome After 68Ga-PSMA-11 versus Choline PET-Based Salvage Radiotherapy in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *Cancers*. 16 nov 2020;12(11):3395.
76. Deijen CL, Vrijenhoek GL, Schaake EE, Vogel WV, Moonen LMF, Pos FJ, et al. PSMA-11-PET/CT versus choline-PET/CT to guide stereotactic ablative radiotherapy for androgen deprivation therapy deferral in patients with oligometastatic prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 1 sept 2021;30:1-6.
77. Radzina M, Tirane M, Roznere L, Zemniece L, Dronka L, Kalnina M, et al. Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for the detection of local tumor and lymph node metastases in early biochemical recurrence of prostate cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;10(2):106-18.
78. Fortuin AS, Deserno WMLLG, Meijer HJM, Jager GJ, Takahashi S, Debats OA, et al. Value of PET/CT and MR lymphography in treatment of prostate cancer patients with lymph node metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2012;84(3):712-8.
79. Meijer HJM, Debats OA, Kunze-Busch M, van Kollenburg P, Leer JW, Witjes JA, et al. Magnetic resonance lymphography-guided selective high-dose lymph node irradiation in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2012;82(1):175-83.
80. Vargas HA, Wassberg C, Akin O, Hricak H. MR Imaging of Treated Prostate Cancer. *Radiology*. janv 2012;262(1):26-42.

81. Sciarra A, Salciccia S, Panebianco V. Proton spectroscopic and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance: a modern approach in prostate cancer imaging. *Eur Urol.* sept 2008;54(3):485-8.
82. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2008;35(1):9-17.
83. Castellucci P, Ceci F, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from a restaging 11C-Choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 2014;55(9):1424-9.
84. Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, et al. The use of 68 Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int.* oct 2016;118 Suppl 3:49-55.
85. Kranzbühler B, Müller J, Becker AS, Garcia Schüler HI, Muehlematter U, Fankhauser CD, et al. Detection Rate and Localization of Prostate Cancer Recurrence Using 68Ga-PSMA-11 PET/MRI in Patients with Low PSA Values ≤ 0.5 ng/mL. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2020;61(2):194-201.
86. Benz E. Prise en charge de la récurrence intraprostatique exclusive après radiothérapie curative dans le cancer de la prostate localisé [Internet]. University of Geneva; 2016 [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:90924>
87. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2012;82(1):e17-24.
88. Valle LF, Lehrer EJ, Markovic D, Elashoff D, Levin-Epstein R, Karnes RJ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER). *Eur Urol.* 10 déc 2020;
89. Jerezek-Fossa BA, Rojas DP, Zerini D, Fodor C, Viola A, Fanetti G, et al. Reirradiation for isolated local recurrence of prostate cancer: Mono-institutional series of 64 patients treated with salvage stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Br J Radiol.* févr 2019;92(1094):20180494.
90. Pasquier D, Martinage G, Janoray G, Rojas DP, Zerini D, Goupy F, et al. Salvage Stereotactic Body Radiation Therapy for Local Prostate Cancer Recurrence After Radiation Therapy: A Retrospective Multicenter Study of the GETUG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*

15 2019;105(4):727-34.

91. Fuller D, Wurzer J, Shirazi R, Bridge S, Law J, Crabtree T, et al. Retreatment for Local Recurrence of Prostatic Carcinoma After Prior Therapeutic Irradiation: Efficacy and Toxicity of HDR-Like SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2020;106(2):291-9.

92. Mbeutcha A, Chauveinc L, Bondiau P-Y, Chand M-E, Durand M, Chevallier D, et al. Salvage prostate re-irradiation using high-dose-rate brachytherapy or focal stereotactic body radiotherapy for local recurrence after definitive radiation therapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 9 mars 2017;12(1):49.

93. Leroy T, Lacornerie T, Bogart E, Nickers P, Lartigau E, Pasquier D. Salvage robotic SBRT for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: preliminary results of the Oscar Lambret Center. *Radiat Oncol Lond Engl*. 9 juin 2017;12(1):95.

94. UNICANCER. Phase I/II Multi-center Study Evaluating the Efficacy of Repeat Stereotactic Radiation in Patients With Intraprostatic Tumor Recurrence After External Radiation Therapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 sept [cité 14 avr 2021]. Report No.: NCT03438552. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03438552>

95. Philippou Y, Parker RA, Volanis D, Gnanapragasam VJ. Comparative Oncologic and Toxicity Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy Versus Nonsurgical Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Meta-Regression Analysis. *Eur Urol Focus*. juin 2016;2(2):158-71.

96. Ingrosso G, Becherini C, Lancia A, Caini S, Ost P, Francolini G, et al. Nonsurgical Salvage Local Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. avr 2020;3(2):183-97.

97. Martin JM, Handorf EA, Kutikov A, Uzzo RG, Bekelman JE, Horwitz EM, et al. The rise and fall of prostate brachytherapy: use of brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer in the National Cancer Data Base. *Cancer*. 15 juill 2014;120(14):2114-21.

98. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 6 sept 2012;367(10):895-903.

99. Centre Georges Francois Leclerc. Recurrent Prostate Cancer After Irradiation Treated With Brachytherapy Remedial: Phase 2 Study [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 juill [cité 30 déc 2020]. Report No.: NCT01956058. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956058>

100. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, Bowe SJ, D'Este C, Frydenberg M, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG

03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juin 2016;17(6):727-37.

101. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med.* 4 avr 2013;368(14):1314-25.

102. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol.* févr 2015;67(2):299-309.

103. Créhange G, Roach M, Martin E, Cormier L, Peiffert D, Cochet A, et al. Salvage reirradiation for locoregional failure after radiation therapy for prostate cancer: who, when, where and how? *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2014;18(5-6):524-34.

104. Amini A, Jones BL, Yeh N, Rusthoven CG, Armstrong H, Kavanagh BD. Survival Outcomes of Whole-Pelvic Versus Prostate-Only Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer Patients With Use of the National Cancer Data Base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2015;93(5):1052-63.

105. Supiot et al. The effectiveness of SGRT for patient set-up in thoracic deep target radiotherapy [Internet]. [cité 20 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.estro.org/Congresses/ESTRO-2020/219/profferedpapers10-prostate/563/salvageradiotherapyinoligorecurrentpelvicnoderelep>

106. Quivrin M. H.E.C.T.O.R. - OLIGOPELVIS 2 - GETUG 12 [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <http://hector-grandest.fr/essais-clinique/1572>

107. De Bruycker A, Spiessens A, Dirix P, Koutsouvelis N, Semac I, Liefhooghe N, et al. PEACE V - Salvage Treatment of OligoRecurrent nodal prostate cancer Metastases (STORM): a study protocol for a randomized controlled phase II trial. *BMC Cancer.* 12 mai 2020;20(1):406.

108. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol.* mai 2015;67(5):852-63.

109. De Bari B, Alongi F, Lestrade L, Giammarile F. Choline-PET in prostate cancer management: the point of view of the radiation oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2014;91(3):234-47.

110. Ahmed KA, Barney BM, Davis BJ, Park SS, Kwon ED, Olivier KR. Stereotactic body

radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front Oncol.* 2012;2:215.

111. Ost P, Jerezek-Fossa BA, Van As N, Zilli T, Tree A, Henderson D, et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* sept 2016;28(9):e115-120.

112. Jerezek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, Fodor C, Santoro L, Vavassori A, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2012;82(2):889-97.

113. Ling DC, Vargo JA, Burton SA, Heron DE, Beriwal S. Salvage Curative-Intent Reirradiation Stereotactic Body Radiation Therapy for Isolated Pelvic and/or Paraortic Recurrences of Gynecologic Malignancies. *Pract Radiat Oncol.* nov 2019;9(6):418-25.

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

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

116. Ramiandrisoa F, Duvergé L, Castelli J, Nguyen TD, Servagi-Vernat S, de Crevoisier R. Détermination des marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel pour la radiothérapie du cancer prostatique. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2016;20(6):629-39.

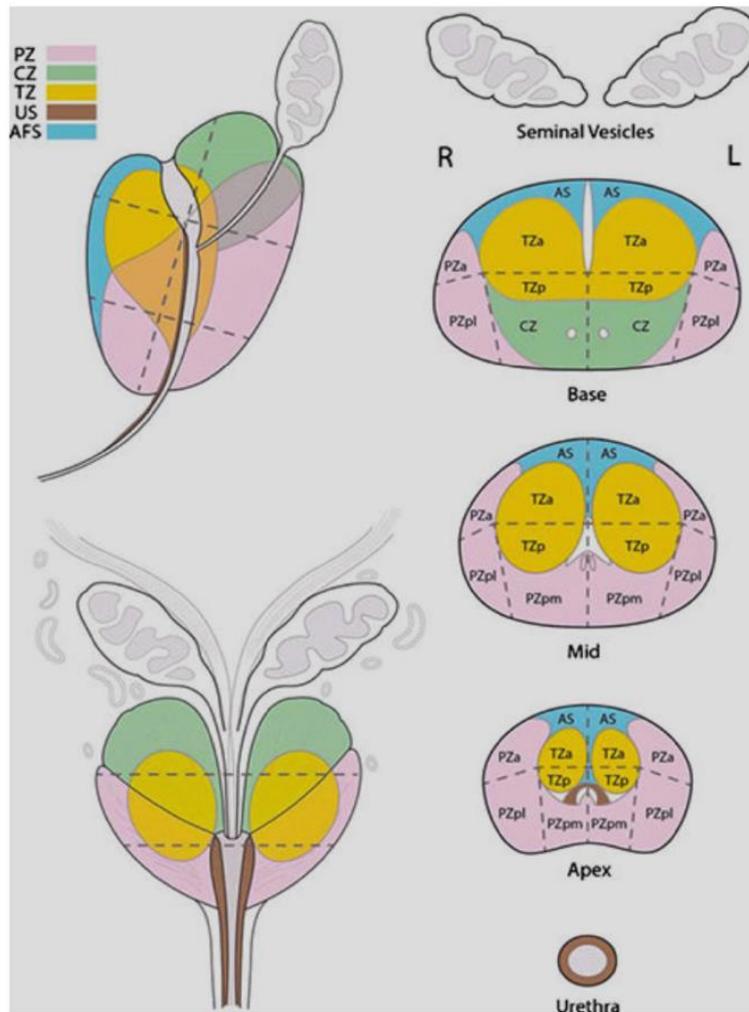
117. Aubry J-F, Beaulieu L, Girouard L-M, Aubin S, Tremblay D, Laverdière J, et al. Measurements of intrafraction motion and interfraction and intrafraction rotation of prostate by three-dimensional analysis of daily portal imaging with radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2004;60(1):30-9.

118. Michalet M, Riou O, Valdenaire S, Debuire P, Ailleres N, Draghici R, et al. Magnetic Resonance–Guided Reirradiation for Local Recurrence Within the Prostate or in the Prostate Bed: Preliminary Results of a Prospective Registry Study. *Adv Radiat Oncol.* sept 2021;6(5):100748.

119. Pasquier D, Le Deley M-C, Tresch E, Cormier L, Duterque M, Nenan S, et al. GETUG-AFU 31: a phase I/II multicentre study evaluating the safety and efficacy of salvage stereotactic radiation in patients with intraprostatic tumour recurrence after external radiation therapy—study protocol. *BMJ Open.* août 2019;9(8):e026666.

120. Timmerman RD. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol.* oct 2008;18(4):215-22.
121. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3 Suppl):S10-19.
122. Acharya S, Fischer-Valuck BW, Kashani R, Parikh P, Yang D, Zhao T, et al. Online Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Radiation Therapy: First Clinical Applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2016;94(2):394-403.
123. Supiot S. Étude OLIGOPELVIS - GETUG P07 [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02274779>
124. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2017;35(27):3097-104.
125. Bartek J, Mistrik M, Bartkova J. Androgen receptor signaling fuels DNA repair and radioresistance in prostate cancer. *Cancer Discov.* nov 2013;3(11):1222-4.
126. Prostate Cancer With Oligometastatic Relapse: Combining Stereotactic Ablative Radiotherapy and Durvalumab (MEDI4736) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03795207>
127. Fawaz ZS, Yassa M, Nguyen DH, Vavassis P. Fiducial marker implantation in prostate radiation therapy: complication rates and technique. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* déc 2014;18(8):736-9.
128. Reuzé S, Schernberg A, Orhac F, Sun R, Chargari C, Dercle L, et al. Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2018;102(4):1117-42.

VIII. ANNEXES

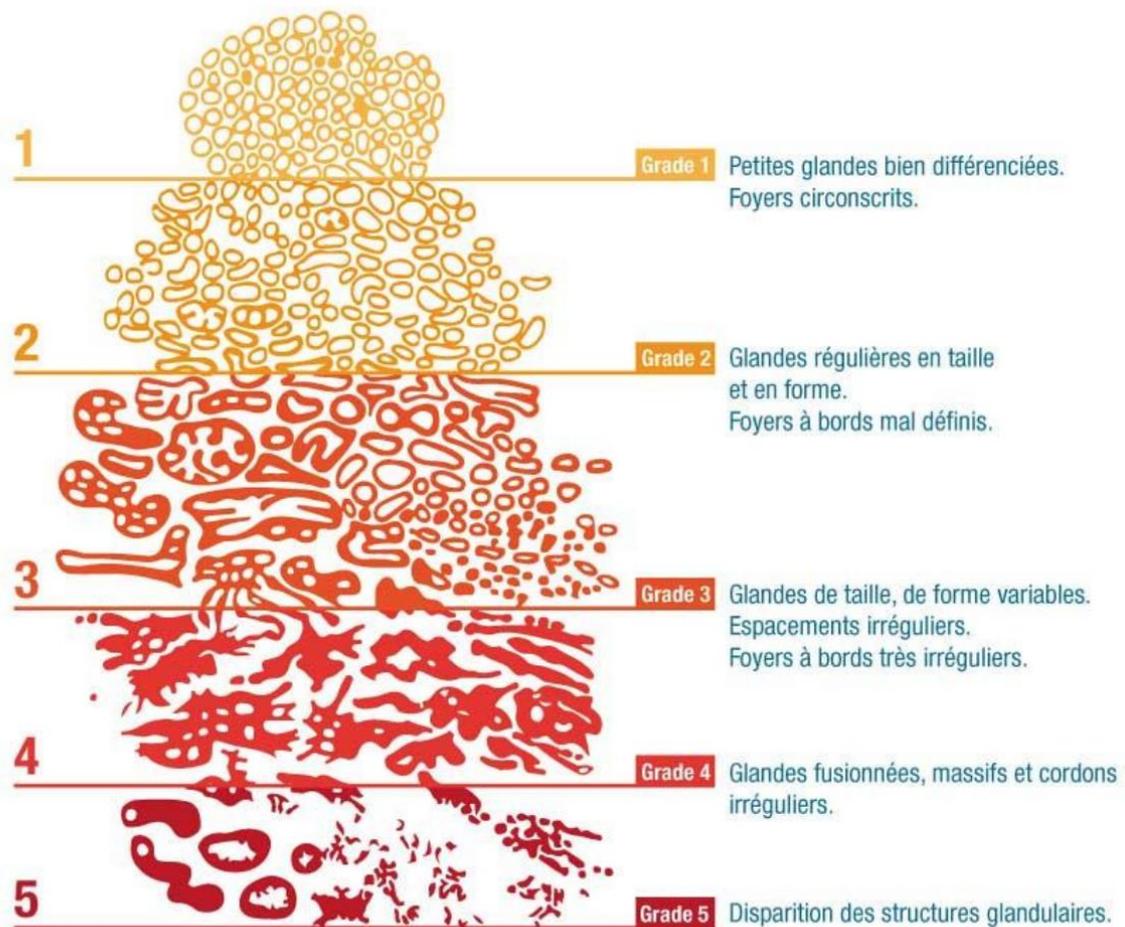


Annexe 1 : Schéma standardisé reprenant les différentes sous localisations prostatiques. PZ = Zone périphérique, CZ = zone centrale, TZ = zone de transition, US = péri-urétral, AFS = zone fibromusculaire antérieure.

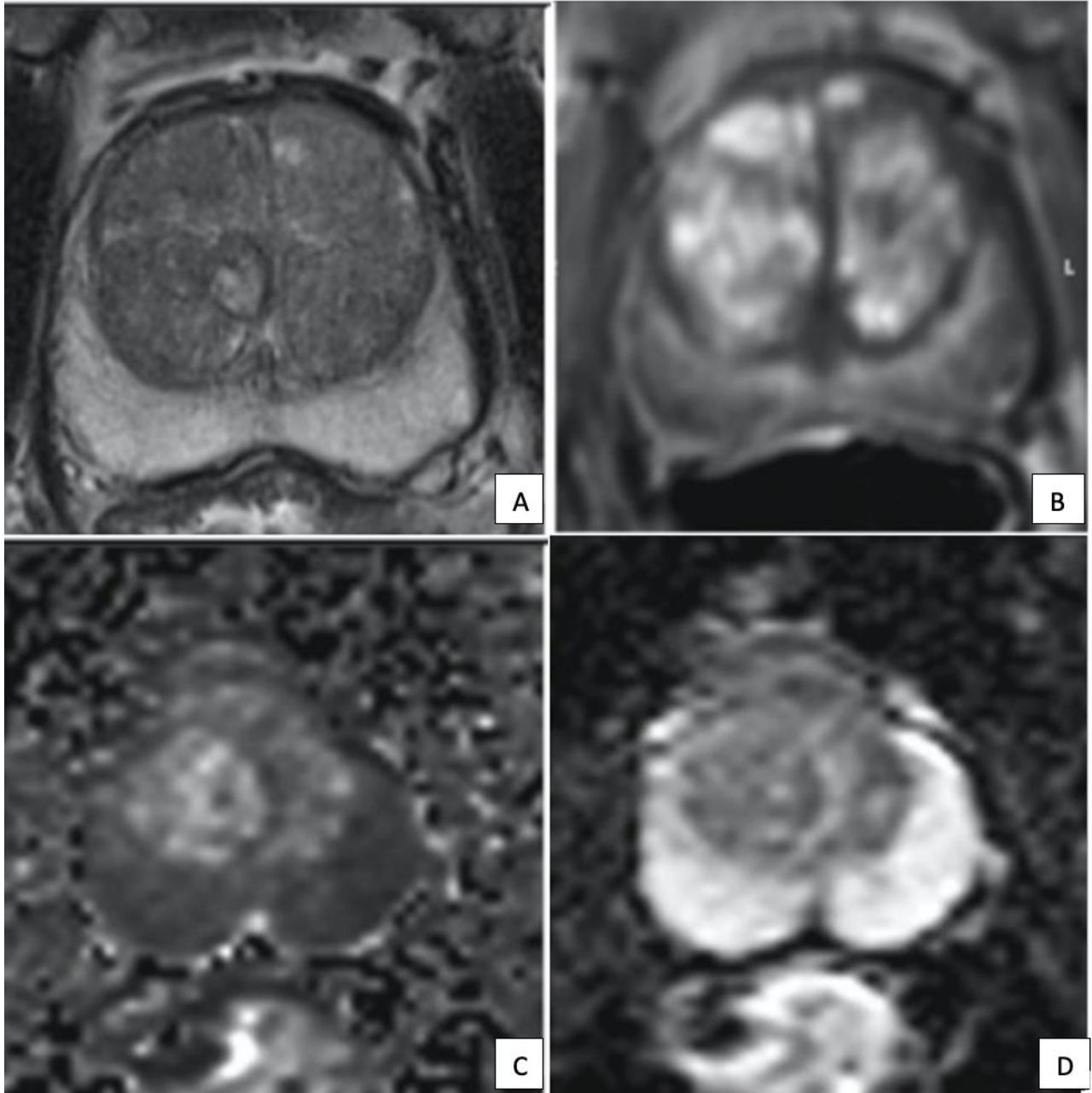
T	T0 : tumeur primitive non retrouvée
Tumeur primitive	T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie : T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5 ; T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5 ; T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
	T2 : tumeur limitée à la prostate : T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins ; T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes ; T2c : tumeur atteignant les deux lobes
	T3 : extension au-delà de la prostate : T3a : extension extraprostatique uni- ou bilatérale ; T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus ou la paroi pelvienne)

Annexe 2 : « T » de la classification cTNM.

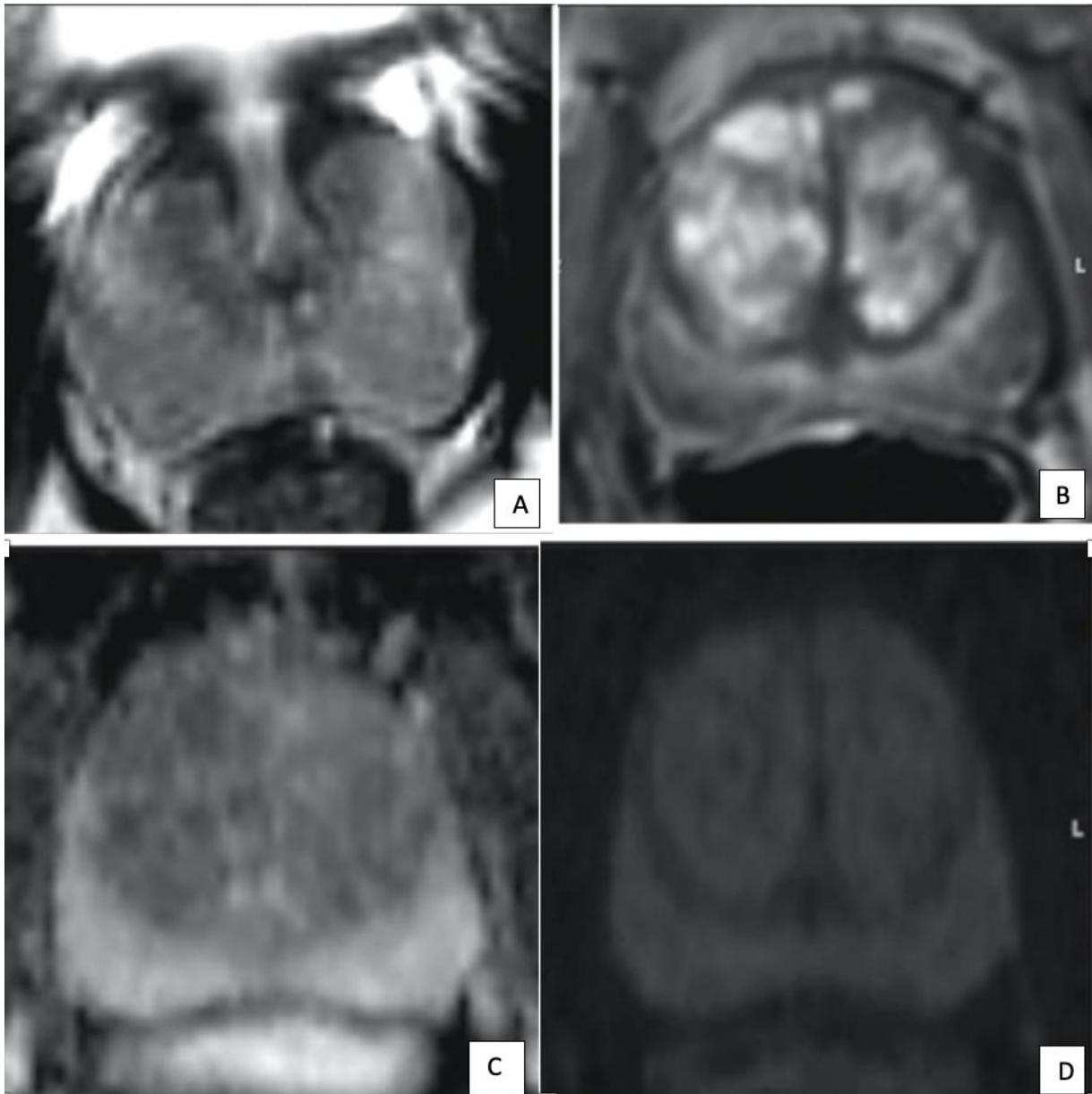
Représentation du grade de Gleason



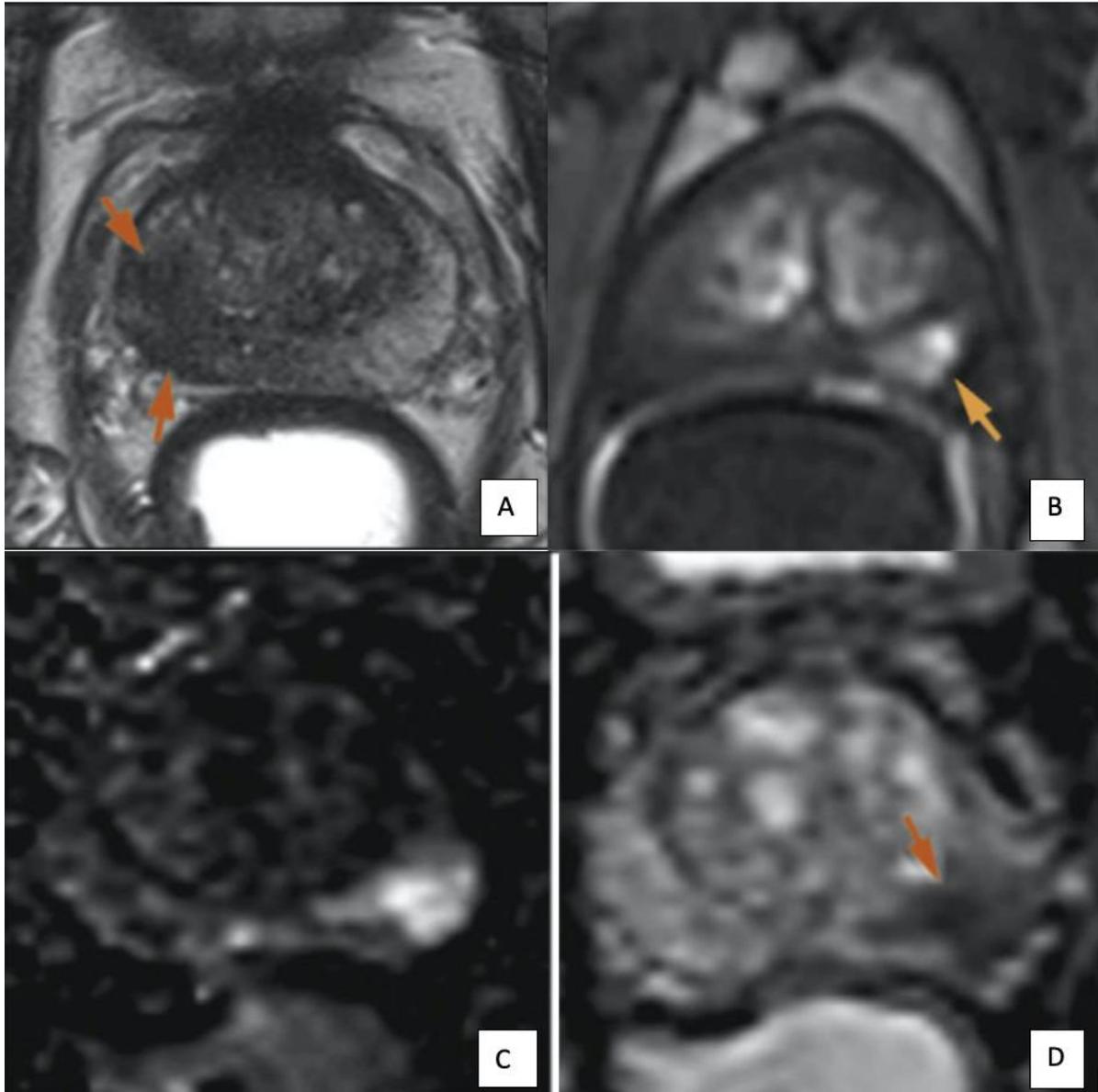
Annexe 3 : Schéma représentant les différentes anomalies anatomopathologiques de l'adénocarcinome de prostate. Le score de Gleason est la somme des deux grades cytopathologiques les plus représentés sur les biopsies prostatique ou lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce de prostatectomie radicale.



Annexe 4 : IRM multiparamétrique illustrant la sémiologie radiologique d'une zone périphérique prostatique non pathologique. A – Séquence T2 : Hypersignal homogène de la zone périphérique, B- Perfusion : Pas de rehaussement précoce de la zone périphérique restant homogène C et D – Diffusion $b > 1400$ et cartographie ADC : Diffusion homogène sans restriction ponctuelle témoignant une zone périphérique saine.

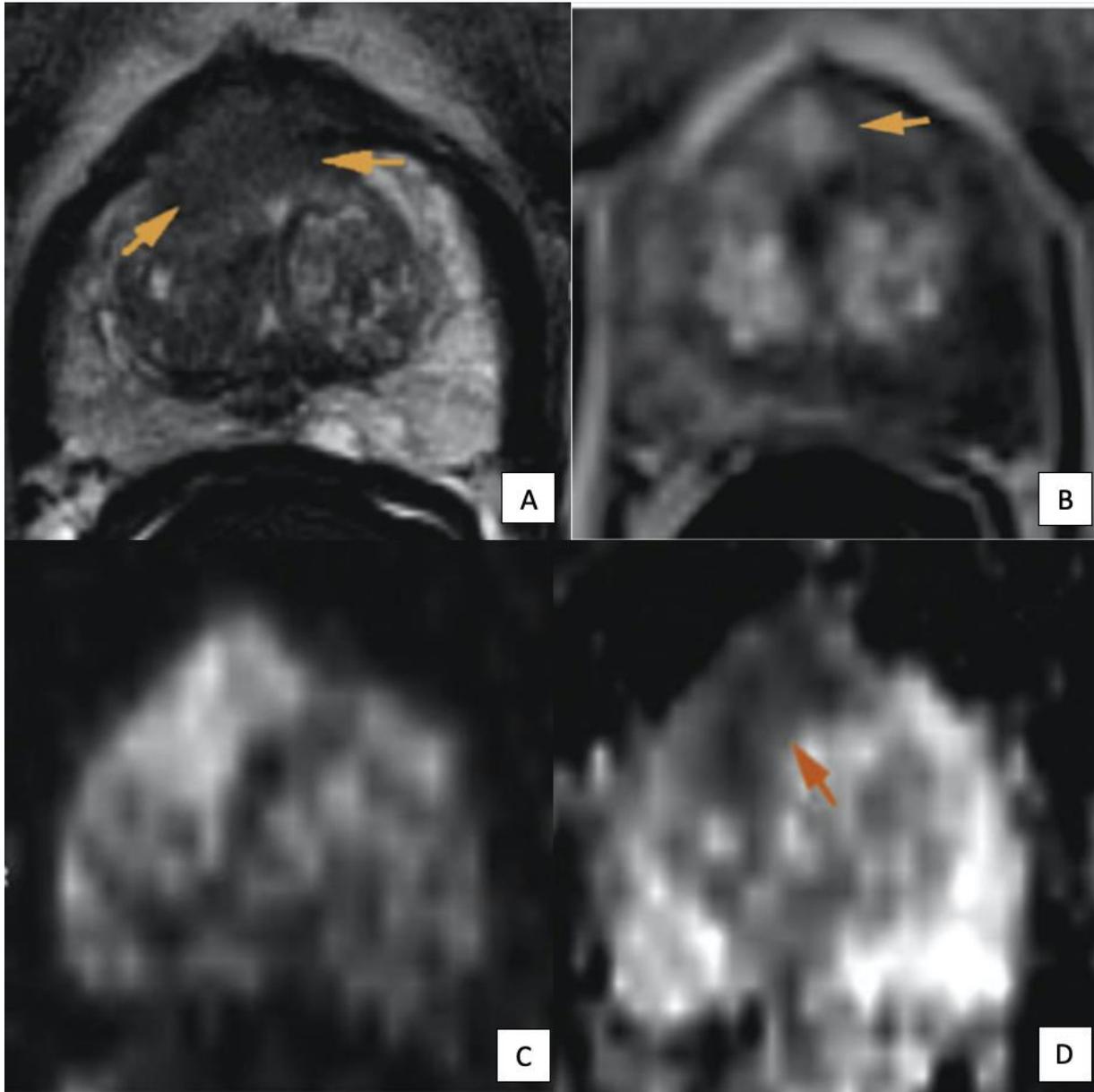


Annexe 5: IRM multiparamétrique illustrant la sémiologie radiologique d'une zone de transition prostatique non pathologique A- Séquence T2 : Signal homogène intermédiaire de la zone de transition B- Perfusion : Hétérogénéité de perfusion de la zone de transition non pathologique C et D : Diffusion $b > 1400$ et cartographie ADC : Signal homogène de la zone de transition témoignant non pathologique.



Annexe 6 : IRM multiparamétrique illustrant la sémiologie radiologique d'un adénocarcinome PIRADS 5 de la zone périphérique

A – Séquence T2 : Hypo intensité focale au dépend de de la zone périphérique de plus de 1,5cm avec effraction de la pseudo capsule prostatique B- Séquence de perfusion : Rehaussement focal au sein de la zone périphérique en regard d'une zone en restriction de la diffusion C et D : Diffusion $b > 1400$ et cartographie ADC : restriction de la diffusion en regard d'une zone se rehaussant focalement sur la séquence de perfusion de plus de 1,5cm (même lésion que B)



Annexe 7: IRM multiparamétrique illustrant la sémiologie radiologique d'un adénocarcinome PIRADS 5 de la zone de transition. A- Séquence T2 : Hyposignal à limites floues de plus de 1,5 cm avec effraction de la pseudo capsule prostatique B- Séquence de perfusion : rehaussement focal au sein de la zone de transition en regard de l'hyposignal T2. C et D - Diffusion $b > 1400$ et cartographie ADC : restriction de la diffusion en regard de l'hyposignal T2 rehaussé en perfusion.

	T2 Zone périphérique	T2 Zone de transition	Diffusion	Perfusion
PI RADS 1	Hypersignal intense uniforme	Signal intermédiaire homogène	Aucune anomalie	Rehaussement tardif
PI RADS 2	Hyposignal linéaire Hyposignal diffus mais discret à limites floues	Nodule encapsulé en hyposignal ou hétérogène circonscrit	Hyposignal ADC isolé	Rehaussement tardif
PI RADS 3	Intensité du signal hétérogène Hyposignal modéré à limites floues	Intensité du signal hétérogène à limites floues	Hyposignal ADC léger ou modéré et hypersignal léger $b > 1400$	Rehaussement tardif
PI RADS 4	Hyposignal homogène limitée à la prostate de moins de 1,5cm	Hyposignal modéré homogène à limites floues ou lenticulaire de moins de 1,5 cm	Hyposignal ADC et hypersignal $b > 1400$ intenses de moins de 1,5cm	Rehaussement focal et précoce
PI RADS 5	Hyposignal homogène de plus de 1,5cm ou atteinte extra prostatique	Hyposignal modéré homogène à limites floues ou lenticulaire de plus de 1,5 cm	Hyposignal ADC et hypersignal $B > 1400$ intenses de plus de 1,5 cm	Rehaussement focal et précoce

Annexe 8 : Score radiologique PI RADS des cancers prostatique de la zone périphérique et de la zone de transition

IPSS : International Prostate Score Symptom							
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois	
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • 0 – 7 = léger • 8 – 19 = modéré • 20 – 35 = sévère 	Total = IPSS :						<input type="checkbox"/>

Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires								
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6	<input type="checkbox"/>

Annexe 9 : Auto questionnaire de qualité de vie « International Prostate Score Symptom » considérant les symptômes urinaires irritatifs et obstructifs. Classement des symptômes urinaires en 3 classes (légers, modérés ou sévères) en fonction du score total.

SERMENT

- **En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.**
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

MOTS CLES : radiothérapie stéréotaxique guidée par IRM, radiothérapie adaptative, TEP choline, IRM multiparamétrique, récurrence locale, récurrence ganglionnaire, cancer de prostate, réirradiation.

RESUME :

Introduction : Environ 8% des patients traités par radiothérapie pour un cancer de prostate présenteront une récurrence locale isolée. La réirradiation guidée par IRM semble être une technique prometteuse pour le traitement des récurrences locales et ganglionnaires. L'objectif de cette étude est de décrire les premiers résultats cliniques des patients traités avec le MRidian® à l'Institut du Cancer de Montpellier, pour une réirradiation locale et/ou ganglionnaire pelvienne d'un cancer de prostate.

Matériel et méthodes : Tous les patients traités depuis l'installation du MRidian® pour une récurrence locale ou ganglionnaire d'un cancer de prostate déjà irradiés ont été inclus. Les résultats sur l'efficacité et la toxicité aiguë et tardive ont été relevés après un suivi de 1 an. Le bénéfice de la radiothérapie adaptative a été évalué entre les plans prédits (non adapté) et délivrés (adapté).

Résultats : Entre le 21/10/2019 et le 07/05/2021, 77 patients ont été inclus et répartis en deux cohortes pour une récurrence locale (RL) et/ou ganglionnaire (RG) avec un âge médian autour de 75 ans. Pour la cohorte RL, la médiane de survie sans récurrence biochimique (SSRB) était de 11,96 mois (IC95% 9,63 – 12,55). Le traitement adaptatif, réalisé sur 78% des patients, apportait un bénéfice de 2% sur la couverture du PTV entre les plans prédits et délivrés (V95% de 96% à 94%, $p < 0,001$). Il n'y avait aucune toxicité urinaire et digestive de grade > 2. Pour la cohorte RG, la médiane de SSRB était de 7,10 mois (IC95% 3,65 – 10,55). Le traitement adaptatif réalisé sur tous les patients apportait un bénéfice de 1% sur la couverture du PTV entre les plans prédits et délivrés (V95% de 96% à 95%, $p < 0,001$). Un patient (5%) a eu une dysurie de grade 3. Il n'y avait aucune toxicité digestive de grade > 2.

Conclusion : La radiothérapie stéréotaxique guidée par IRM est une technique sûre et efficace pour l'irradiation des récurrences locales et ganglionnaires en territoire irradié des cancers de prostate.