

Radiothérapie exclusive des cancers de la prostate : évolutions et concepts futurs

Prostate radiotherapy: evolution of concepts

O. Chapet*, B. de Bari*, D. Azria**



Le cancer de la prostate représente 62 000 nouveaux cas par an en France ; c'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme. Avec un taux de létalité faible, notamment dans les formes très localisées dans la prostate, le choix thérapeutique est devenu un enjeu majeur devant prendre en compte non seulement l'effet curatif mais aussi et surtout les effets indésirables potentiels des traitements pouvant affecter la qualité de vie des patients. La radiothérapie externe s'est imposée comme un traitement de référence à visée curative des formes localisées au pelvis. Sa place actuelle dans l'arsenal thérapeutique des cancers de la prostate, aux côtés de la chirurgie, est en grande partie liée aux évolutions technologiques, qui ont permis de rendre ce traitement de moins en moins toxique et de plus en plus efficace. Ainsi, depuis les années 1990, la radiothérapie bidimensionnelle a été remplacée par la radiothérapie conformationnelle en 3D, qui, à son tour, a évolué vers la radiothérapie avec modulation d'intensité. De nouvelles évolutions technologiques ont permis d'améliorer la localisation et le repositionnement de la prostate à chaque séance de traitement, jusqu'à atteindre une précision quasi millimétrique. La radiothérapie des cancers est donc devenue de plus en plus précise, limitant de mieux en mieux les doses reçues par les organes avoisinants (rectum et vessie). Parallèlement à ces évolutions technologiques, une réflexion importante a été menée sur la définition des volumes à irradier et la place de l'hormonothérapie associée à la radiothérapie. Cet article se propose de décrire les principales évolutions et perspectives dans l'approche technique et technologique de l'irradiation des cancers de la prostate.

* Service de radiothérapie-oncologie, CHU Lyon-Sud.

** Département d'oncologie-radiothérapie, Inserm U896, CRLC Val-d'Aurelle-Paul-Lamarque, Montpellier.

Nouvelles technologies et optimisation des volumes à irradier

La définition des volumes à irradier est devenue une question cruciale dans le contexte actuel d'évolutions technologiques permanentes au service d'une plus grande précision dans l'irradiation des cancers de la prostate. Ainsi, des volumes à irradier trop importants exposent à un risque accru de toxicités et réduisent les bénéfices attendus de l'utilisation des nouvelles technologies en termes de réduction de doses aux tissus sains. Au contraire, des volumes trop petits pourraient exposer à un risque majoré de récurrence, annihilant le bénéfice potentiellement apporté par ces mêmes évolutions technologiques en termes de contrôle local de la maladie.

Vers une limitation des irradiations pelviennes ?

La place de l'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes apparaît dans ce contexte comme une question essentielle, car elle expose à un risque plus élevé de toxicités pour l'intestin grêle, le rectum et la vessie. Trois études randomisées ont tenté de définir la place de l'irradiation des aires ganglionnaires dans le traitement des cancers de la prostate par radiothérapie exclusive : RTOG 77-06 (1), GETUG-01 (2) et RTOG 94-13 (3). Aucune n'a montré de bénéfice en survie globale de l'irradiation pelvienne par rapport à une irradiation limitée à la prostate. Faut-il

Résumé

Le nombre de cancers de la prostate est en constante augmentation, avec 62 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France. La radiothérapie a pris une place prépondérante dans la prise en charge thérapeutique des formes localisées au pelvis. Les évolutions technologiques de ces vingt dernières années ont permis de réduire les toxicités induites par ce traitement et d'augmenter les doses administrées. Cela s'est associé à une amélioration du contrôle local. Les évolutions technologiques récentes ouvrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge de ces cancers par radiothérapie externe, avec des approches qui pourraient être grandement modifiées en termes de définition des volumes à irradier, de doses administrées par séance, de doses totales, de combinaison avec d'autres approches telles que la curiethérapie ou encore de développement de la radiothérapie stéréotaxique. Cet article se propose de faire le point sur les évolutions possibles de l'irradiation des cancers de la prostate.

pour autant abandonner complètement l'irradiation des aires ganglionnaires ? La question reste encore ouverte, car ces études peuvent être discutées sur plusieurs points de méthodologie, à commencer par la sélection des populations étudiées. L'étude RTOG 77-06 n'incluait que des cancers avec un risque ganglionnaire faible. L'étude GETUG-01 s'adressait à des patients porteurs de cancers de stade intermédiaire, mais près de la moitié d'entre eux avait un faible risque d'atteinte ganglionnaire (< 15 % selon la formule de Roach : $2/3 \text{ PSA} + 10 \times [\text{Gleason} - 6]$). Enfin, l'étude RTOG 94-13 ciblait une population de patients avec un risque ganglionnaire élevé : supérieur à 15 %, et supérieur à 35 % pour environ un tiers de cette population. Les études RTOG-87 et GETUG-01 ont donc inclus des patients avec des risques d'atteinte ganglionnaire souvent très faibles ne pouvant donc pas bénéficier d'une irradiation pelvienne. À l'opposé, avec un tiers de patients présentant un risque ganglionnaire supérieur à 35 %, l'étude RTOG 94-13 s'est peut-être adressée à des patients pour lesquels le risque métastatique primait sur le risque ganglionnaire et qui, de ce fait, ne pouvaient plus bénéficier d'une irradiation pelvienne. La seconde critique de ces études porte sur les doses d'irradiation pelvienne (seulement 45-46 Gy), qui étaient peut-être insuffisantes pour contrôler une atteinte ganglionnaire (4). Enfin, la troisième critique méthodologique concerne la taille des champs d'irradiation pelvienne (5), qui n'était peut-être pas adaptée, notamment dans l'étude GETUG-01 (champs pelviens réduits).

Afin de tenter de définir la place de l'irradiation pelvienne, un parallèle pourrait être établi avec l'expérience chirurgicale. Un bénéfice a été démontré en survie globale avec le curage extensif par rapport à un curage limité dans un sous-groupe de patients avec un nombre restreint de ganglions atteints (moins de 4). Si l'irradiation pelvienne est le pendant du curage ganglionnaire (6-9), un bénéfice en survie devrait être observé, sous réserve de sélectionner la bonne population et d'administrer une dose d'irradiation suffisante dans des volumes adaptés (équivalents à ceux du curage extensif). En attendant, il est acquis que l'irradiation pelvienne n'a pas de place dans les cancers de la prostate de stade favorable, ni dans les stades intermédiaires, dès lors

que le risque d'atteinte ganglionnaire ne dépasse pas 15 % selon la formule de Roach. Au-delà de 15 %, la place de l'irradiation pelvienne n'est pas tranchée. Si celle-ci est réalisée, l'état général du patient et les tares associées (vasculaires, digestives, etc.) doivent impérativement être prises en compte.

Abandon de l'irradiation des vésicules séminales dans les stades favorables ?

L'intégration des vésicules séminales (VS) dans le volume cible expose la paroi rectale à une irradiation sur une plus grande surface. L'intérêt de traiter les VS doit donc se poser dans l'irradiation exclusive des cancers de la prostate (10). Différentes études ont tenté d'identifier les patients qui ne bénéficieraient pas d'une irradiation des VS. J. Katcher et al. (11) ont étudié les pièces opératoires de 368 patients ayant subi une prostatectomie radicale. Le taux d'atteinte des VS était de 3 % et 8 % pour des taux de PSA inférieurs à 4 ng/ml et 10 ng/ml respectivement. Ce risque était de 6 % si le PSA était en dessous de 10 ng/ml et si le score de Gleason était inférieur à 7. Dans l'étude de L. Kestin et al. (12), 344 pièces de prostatectomie ont été analysées, et 51 (15 %) atteintes des VS étaient retrouvées. Les patients classés dans le groupe favorable selon la classification de D'Amico avaient moins de 1 % d'atteinte des VS, contre 27 % pour les patients classés dans le groupe défavorable. Seules 7 % des infiltrations des VS dépassaient le premier centimètre et 1 % dépassaient les 2 premiers centimètres. Les auteurs recommandaient de ne pas traiter les VS dans les stades favorables, confirmant les résultats de J. Katcher et al. (11). Dans une étude rétrospective plus récente incluant 1283 patients traités par prostatectomie radicale (13), 137 présentaient une atteinte des VS (10,6 %). Ce taux d'atteinte était de 5,2 %, 16,1 % et 26,2 % respectivement si le taux de PSA était inférieur à 10 ng/ml, compris entre 10 et 20 ng/ml, et supérieur à 20 ng/ml. Le taux devenait inférieur à 5 % si le taux de PSA était inférieur à 10 ng/ml, le score de Gleason inférieur à 7, et le nombre de biopsies positives inférieur à 50 %. Ces 3 paramètres avaient déjà été retenus dans une étude française portant sur 532 patients, permettant de sélectionner ceux qui ne relevaient pas d'une irradiation des VS.

Mots-clés

Cancer de la prostate
Radiothérapie
Précision

Keywords

Prostate cancer
Radiotherapy
Precision

Il apparaît donc raisonnable, afin de réduire le risque de toxicités rectales, de ne pas inclure les VS dans le volume cible chez les patients porteurs d'un cancer de stade favorable selon la classification de D'Amico, avec un nombre de biopsies inférieur à 50 %.

Utilisation de plus en plus systématique de l'IRM

Les systèmes de planimétrie ne peuvent actuellement utiliser que le scanner pour calculer la répartition de dose dans la prostate et dans les organes critiques. La définition des contours de la prostate sur un scanner, même injecté, n'est pas aisée, notamment au niveau de la base et de l'apex. La variabilité interobservateurs est importante dans la définition des limites de la prostate. L'IRM est un

examen d'imagerie beaucoup mieux adapté que le scanner dans la définition des contours, notamment au niveau de l'apex prostatique. Différentes études ont montré que les volumes prostatiques définis sur IRM sont environ 30 % plus petits que sur scanner (14-16). La prostate est notamment plus petite dans l'axe tête-pied (5 mm environ) en raison d'une meilleure définition de l'apex. Définir le volume prostatique sur IRM permet ainsi de réduire les doses délivrées au rectum et à la vessie (17). C.C. Parker et al. (18) ont évalué la variabilité interobservateurs entre 3 oncologues radiothérapeutes qui ont défini les contours de 18 prostatites sur scanner et IRM. Cette variabilité était réduite avec l'IRM. La position de la prostate variant entre la réalisation du scanner et celle de l'IRM, les auteurs ont décrit une technique de fusion des deux examens grâce à l'implantation de marqueurs dans la prostate. Parmi les différentes études publiées, il apparaît donc que l'IRM permet une meilleure définition des limites de la prostate, notamment au niveau de l'apex, et réduit la variabilité interobservateurs. Elle permet de même de réduire les doses reçues par les organes à risque de toxicité (rectum, vessie...). Une fusion entre scanner et IRM semble donc essentielle, notamment si une augmentation des doses d'irradiation au-delà de 80 Gy est envisagée dans le cadre d'un protocole de recherche. Cette fusion sera réalisée après implantation de marqueurs intraprostatiques (figure 1).

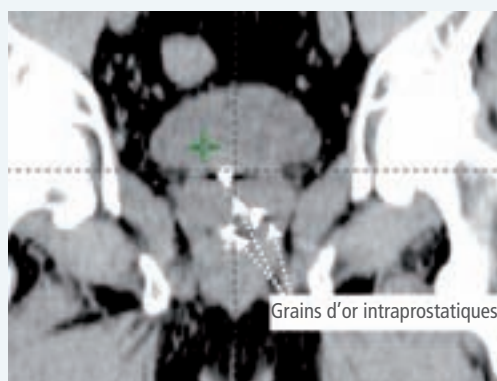


Figure 1. Marqueurs intraprostatiques.

Distribution optimale de la dose d'irradiation

Cette dernière décennie a vu le développement en France de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI). Cette évolution technologique de la radiothérapie conformationnelle en 3D offre la possibilité de réaliser des distributions de doses concaves (19). Cela est particulièrement intéressant pour mieux épargner le rectum, la vessie et les têtes fémorales (figure 2). Dans une première étude, M.J. Zelefsky et al. (20) ont montré, sur plus de 700 patients, qu'une irradiation prostatique à 81 Gy en RCMI permettait de ramener de 14 % à 2 % le taux de toxicité rectale tardive de grade 2 et plus. Dans une publication plus récente, avec un suivi plus long, ce même taux était de 4 % (21). De nombreuses autres études sont venues confirmer l'avantage de la RCMI sur la radiothérapie conformationnelle 3D dans les irradiations prostatiques, mais aussi en cas d'irradiation pelvienne associée (22, 23). La RCMI pourrait également permettre

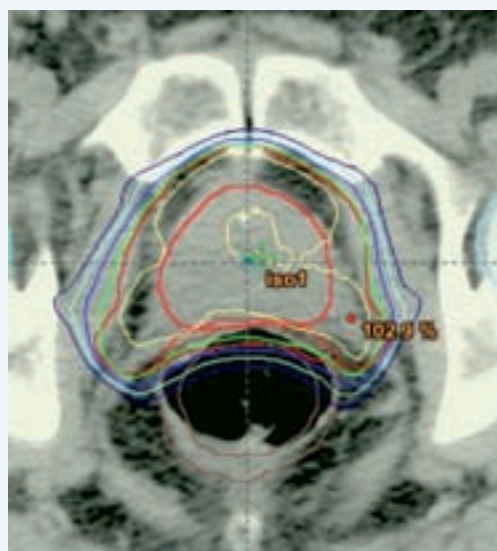


Figure 2. Exemple d'isodoses concaves contourant le rectum en modulation d'intensité.



une meilleure préservation des structures anatomiques de l'érection (24). D'autres perspectives ont été ouvertes par la RCMI, notamment dans le domaine de la radiothérapie hypofractionnée (lire ci-dessous).

Vers un repositionnement journalier de précision de la prostate

Les évolutions technologiques récentes en radiothérapie ont été marquées par le développement de systèmes de repositionnement de plus en plus précis. Ces procédés permettent un repositionnement soit sur les structures osseuses et/ou la détection de marqueurs, soit par la réalisation de coupes scanner directement sous l'accélérateur avec le patient en position de traitement (figure 3). Ils présentent en outre l'avantage d'être peu irradiants et peuvent donc être utilisés avant chaque séance de traitement. Dans les irradiations prostatiques, le repositionnement journalier peut être facilité par l'implantation, au sein même de la prostate, de 3 à 4 grains d'or qui permettront une localisation de l'organe. La précision obtenue est de l'ordre du millimètre. L'intérêt majeur d'un repositionnement journalier de précision est de permettre une réduction des marges de sécurité autour de la prostate, et donc de réduire les doses délivrées au rectum et à la vessie. Il apparaît clairement que l'association RCMI et repositionnement

journalier ouvre de nouvelles perspectives vers une modification des doses totales et par fraction.

Vers une augmentation des doses totales d'irradiation

Utilisée de manière exclusive, la radiothérapie externe donne des résultats équivalents à ceux de la chirurgie, à condition de délivrer des doses suffisantes d'irradiation. Sept études randomisées (25-31) ont démontré qu'une augmentation de la dose d'irradiation était associée à une amélioration des taux de survie sans récurrence biologique, qui passaient en moyenne de 60 % à 75 % à 5 ans, tous stades de la maladie confondus. Ce bénéfice semblait plus marqué pour les cancers de la prostate de stade intermédiaire selon la classification de D'Amico. Cette augmentation de la dose d'irradiation (jusqu'à 78-80 Gy dans certaines études) était systématiquement associée à un accroissement significatif des taux de toxicité rectale. Il est donc apparu qu'en utilisant une technique conventionnelle de radiothérapie conformationnelle en 3D, la dose de 80 Gy était probablement la dose la plus haute pouvant raisonnablement être proposée sans exposer les patients à des risques de toxicité rectale majeurs. Aucune de ces études n'associait hormonothérapie et radiothérapie externe dans les stades intermédiaires et défavorables. La question reste donc posée de l'apport de l'hormonothérapie lorsque la dose est augmentée à 78 ou 80 Gy, d'autant plus que certaines études tendent à montrer que l'association hormonothérapie et radiothérapie externe pourrait augmenter le risque de toxicité rectale. L'étude GETUG 14, actuellement en cours, évalue l'apport d'une hormonothérapie de 4 mois associée à une irradiation de 80 Gy dans les stades intermédiaires. L'étude GETUG 18 se propose quant à elle d'évaluer l'apport d'une escalade de dose à 80 Gy en association avec 3 années d'hormonothérapie dans les cancers de stade défavorable.

Vers une modification des doses par fraction

Différentes études rétrospectives tendent à démontrer que le cancer de la prostate serait particulièrement sensible à la dose par fraction. En effet, le rapport α/β , paramètre radiobiologique, se situerait entre 1,5 Gy et 3 Gy (32-35). Or, plus ce rapport est faible, plus la sensibilité des cellules cancéreuses à

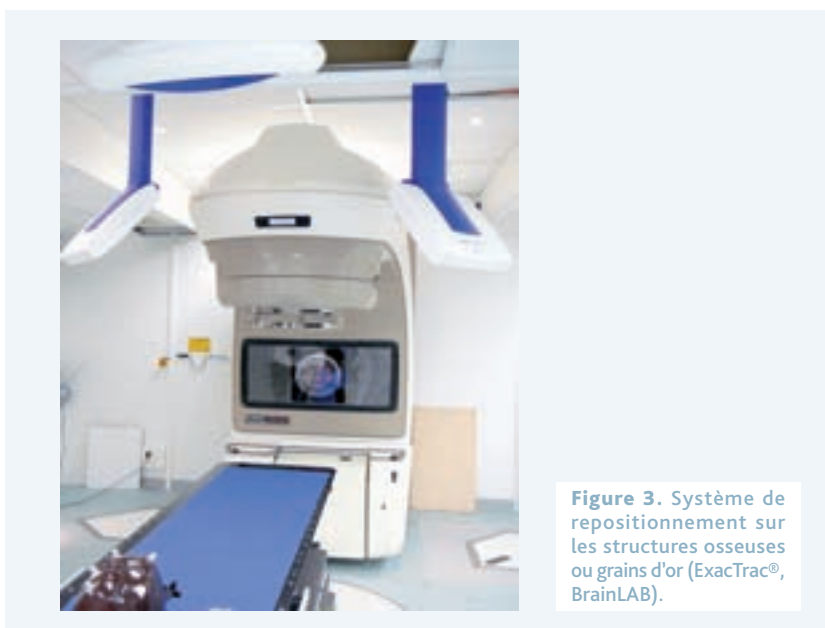


Figure 3. Système de repositionnement sur les structures osseuses ou grains d'or (ExacTrac®, BrainLAB).

la dose par fraction est élevée. Habituellement, ce rapport est bien plus élevé pour les cellules tumorales (autour de 10 Gy). Ce rapport α/β a été défini sur des séries de patients avec des cancers de stade favorable, et la question de savoir si les mêmes valeurs seraient retrouvées avec un score de Gleason plus élevé reste posée (36). Toutefois, une augmentation de la dose par fraction dans l'irradiation des cancers de la prostate pourrait donc représenter une nouvelle approche pour améliorer le contrôle local de la maladie. Plusieurs séries de patients traités avec des doses de 2,5 à 3,3 Gy (au lieu des 2 Gy habituels) semblent montrer que cette irradiation est possible sans augmentation importante des toxicités rectales et urinaires (37-42). Les techniques d'irradiation utilisées sont souvent optimales, avec modulation d'intensité et repositionnement journalier de la prostate. Des études randomisées sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt de cette approche dans les différents stades de la maladie. Les bénéfices attendus peuvent dépasser l'amélioration du contrôle biologique, mais peuvent avoir un impact économique en réduisant le nombre total de séances d'irradiation ou le coût des transports. Toutefois, en attendant les résultats de ces études, les fractionnements élevés ne peuvent être utilisés que dans le cadre de protocoles.

Vers de nouvelles approches thérapeutiques

L'enjeu de l'irradiation des cancers de la prostate est de pouvoir encore améliorer les taux de contrôle local sans exposer les organes critiques, et surtout le rectum, à des toxicités rédhibitoires. De nouvelles approches thérapeutiques ont donc été développées ou sont en cours de développement.

Association radiothérapie externe et curiethérapie dans les cancers de stade intermédiaire à défavorable

Une relation linéaire existe entre la dose d'irradiation délivrée et le taux de survie sans récurrence biologique, qui atteint 75 % pour une dose de 80 Gy dans les stades intermédiaires. Une augmentation de la dose totale au-delà de 80 Gy est délicate en utilisant uniquement une technique de radiothérapie externe et expose à un risque toxique accru. La combinaison entre curiethérapie et irradiation externe pourrait permettre d'atteindre cet objectif de manière

simple. La curiethérapie consiste à implanter dans la prostate, sous anesthésie et guidé par échographie endorectale, des sources radioactives. Cette technique permettant de s'affranchir totalement des mouvements, une très grande précision est obtenue dans l'irradiation de la prostate, et les marges de traitement autour de l'organe sont réduites à quelques millimètres. En France, les indications de curiethérapie de prostate sont limitées aux cancers de stade favorable, mais dans d'autres pays, notamment aux États-Unis, cette association a été développée dans les cancers de stade intermédiaire, voire défavorable. L'objectif est alors de combiner la capacité de la radiothérapie externe à traiter une extension infraclinique extra-capsulaire et/ou des VS avec la capacité de la curiethérapie à augmenter la dose au sein même de la prostate en s'affranchissant des mouvements de l'organe. Les taux de contrôle biologique dépassent alors 85 %. Deux techniques de curiethérapie ont été évaluées avec de l'iode 125 (43-46) ou avec de l'iridium (47-50). Le procédé employant l'iode 125 présente l'avantage d'être techniquement simple, facile à mettre en œuvre dans un service de radiothérapie. Le procédé employant l'iridium (appelé aussi *high dose rate* [HDR]) consiste à implanter dans la prostate des cathéters qui seront ensuite adaptés à un projecteur de sources d'iridium; cette technique présente l'avantage de ne pas laisser de source radioactive dans la prostate et peut-être de mieux optimiser les doses, notamment aux organes critiques. Elle pourrait aussi, à terme, s'avérer moins coûteuse que la technique employant l'iode 125. Elle présente en revanche l'inconvénient de nécessiter des infrastructures plus complexes (comme un bloc opératoire plombé) pour pouvoir traiter un nombre important de patients. Ces infrastructures ne sont pas disponibles dans tous les centres de radiothérapie, ce qui explique son développement très limité. À ce jour, les résultats des 2 techniques semblent similaires, même si aucune étude randomisée ne les a comparées. L'association radiothérapie et curiethérapie, quelle que soit la technique utilisée, représente un axe de développement important dans les cancers de stade intermédiaire à défavorable pour améliorer le contrôle de la maladie.

Radiothérapie stéréotaxique

Le concept de radiothérapie stéréotaxique consiste à délivrer sur une petite tumeur une dose d'irradiation élevée (jusqu'à 10 fois la dose classique), hautement conformée à chaque séance, et sur un

nombre très limité de séances (3 à 5). Il en résulte une ablation de la tumeur tout en préservant les tissus avoisinants. Cette technique demande une très grande précision dans la localisation de la tumeur, qui est rendue possible avec les nouveaux systèmes de localisation et de repositionnement décrits précédemment. Dans la prostate, cette approche pourrait présenter un intérêt majeur si la sensibilité des cellules cancéreuses prostatiques à la dose par fraction était confirmée. Plusieurs centres comme Seattle (51) ou Stanford (52) ont développé la radiothérapie stéréotaxique pour le traitement des cancers de la prostate, mais, à ce jour, seules des études de phase I/II sont disponibles. Dans l'étude de phase I/II de Seattle, au total, 40 patients ont été traités à la dose de 33,5 Gy en 5 fractions de 6,7 Gy, soit une dose équivalant à 78 Gy selon un fractionnement conventionnel de 2 Gy par séance. Avec un suivi médian de 40 mois, aucune toxicité de grade 3 n'a été rapportée. Le taux actuariel de survie sans récurrence biologique est de 90 % à 48 mois, en utilisant la définition de Phoenix pour les récurrences locales. Un repositionnement sur implants intraprostatiques était utilisé à chaque séance. La dose était délivrée avec un accélérateur linéaire. À l'université de Stanford, 41 patients inclus dans une étude de phase I/II ont reçu une dose de 36,25 Gy en 5 fractions de 7,25 Gy. Avec un suivi médian de 33 mois,

aucune toxicité de grade 4 ou plus n'était observée. Deux toxicités urinaires de grade 3 étaient observées, mais aucune toxicité rectale de grade 3. À la date de la publication, aucun patient n'avait présenté de récurrence biologique. Il est à noter que l'irradiation était délivrée avec un CyberKnife®. Plus récemment, les expériences d'autres centres ont rapporté des tolérances identiques (53). La radiothérapie stéréotaxique reste néanmoins à ce jour du domaine de la recherche.

Conclusion

Les nouvelles techniques de ces 20 dernières années ont fait considérablement évoluer la radiothérapie externe. L'irradiation des cancers de la prostate est devenue un traitement standard, au même titre que la chirurgie. La précision obtenue dans la localisation de la prostate, mais aussi dans les doses délivrées, autorise à envisager de nouveaux concepts comme la radiothérapie hypofractionnée, voire stéréotaxique, ou encore la combinaison avec d'autres approches comme la curiethérapie. Ces évolutions reposent sur 2 grands axes, qui sont la réduction des temps de traitement pour les patients et l'augmentation des taux de contrôle local sans augmentation des risques de toxicité, notamment rectale. ■

Références bibliographiques

1. Asbell SO, Martz KL, Shin KH et al. Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG 77-06: a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(4):769-82.
2. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5366-73.
3. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):646-55.
4. Perez CA, Michalski J, Brown KC, Lockett MA. Non-randomized evaluation of pelvic lymph node irradiation in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(3):573-84.
5. Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R et al. Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):647-53.
6. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004;172:1840-4.
7. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;169(3):849-54.
8. Cheng L, Zincke H, Blute ML et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91(1):66-73.
9. Golimbu M, Provet J, Al-Askari S, Morales P. Radical prostatectomy for stage D1 prostate cancer. Prognostic variables and results of treatment. *Urology* 1987;30(5):427-35.
10. Salomon L, Porcher R, Anastasiadis AG et al. Introducing a prognostic score for pretherapeutic assessment of seminal vesicle invasion in patients with clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2003;67(3):313-9.
11. Katcher J, Kupelian PA, Zippe C et al. Indication for excluding the seminal vesicles when treating clinically localized prostatic adenocarcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:871-6.
12. Kestin L, Goldstein N, Vicini F et al. Treatment of prostate cancer with radiotherapy: should the entire seminal vesicles be included in the clinical target volume? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:686-97.
13. Zlotta AR, Roumeguère T, Ravery V et al. Is seminal vesicle ablation mandatory for all patients undergoing radical prostatectomy? A multivariate analysis on 1 283 patients. *Eur Urol* 2004;46:42-9.
14. Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE et al. Initial clinical assessment of CT-MRI image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:35-42.
15. Rasch C, Barillot I, Reneijer P et al. Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:57-66.
16. Roach M, Faillace-Akazawa P, Malfatti C et al. Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1011-8.
17. Sannazzari GL, Ragona R, Ruo Redda MG et al. CT-MRI image fusion for delineation of volumes in the three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Br J Radiol* 2002;75:603-7.
18. Parker CC, Damyranovich A, Haycocks T et al. Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intra-prostatic fiducial markers for computed tomography coregistration. *Radiother Oncol* 2003;66:217-24.
19. Azria D, Aillères N, Llacer Moscardo C et al. Conformal intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer: toward a new standard? *Cancer Radiother* 2009;13(5):409-15.

Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la p. 536)

20. Zelefsky MJ, Fucks Z, Hunt M et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcomes in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-6.
21. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M et al. Long-term outcome of high-dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-9.
22. Guckenberger M, Baier K, Richter A et al. Does intensity modulated radiation therapy (IMRT) prevent additional toxicity of treating the pelvic lymph nodes compared to treatment of the prostate only? *Radiat Oncol* 2008;3:3.
23. Wang-Chesebo A, Xia P, Coleman J et al. Intensity modulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:654-62.
24. Perna L, Florino C, Cozzarini C et al. Sparing the penile bulb in the radical irradiation of clinically localised prostate carcinoma: a comparison between MRI and CT prostatic apex definition in 3D CRT, Linac-IMRT and helical tomotherapy. *Radiat Oncol* 2009;9:3:57-63.
25. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87.
26. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6.
27. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD et al. Comparison of conventional-dose versus high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9.
28. Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. Long-term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.
29. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1192-9.
30. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high-dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional-dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(1):3-12.
31. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E et al. The GETUG 70 Gy versus 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1056-65.
32. Carlson DJ, Stewart RD, Li XA et al. Comparison of in vitro and in vivo α/β ratios for prostate cancer. *Phys Med Biol* 2004;49:4477-91.
33. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1095-101.
34. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:6-13.
35. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the α/β ratio for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:194-203.
36. Pollack A, Li T, Buyyounouski M et al. Defining the α/β ratio for prostate cancer: results of a randomized radiotherapy hypofractionation trial. ASCO GU 2009, abstr.4.
37. Collins CD. Radical external beam radiotherapy for localized carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique. *Clin Oncol* 1991;3:358.
38. Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP. Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: 5-year outcome analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1254-9.
39. Coote JH, Wylie JP, Cowan RA et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for carcinoma of the prostate: analysis of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1121-7.
40. Yassa M, Fortin B, Fortin MA et al. Combined hypofractionated radiation and hormone therapy for the treatment of intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(1):58-63.
41. Faria SL, Souhami L, Joshua B et al. Reporting late rectal toxicity in prostate cancer patients treated with curative radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):777-81.
42. Junius S, Haustermans K, Bussels B et al. Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer: results from a phase I/II feasibility study. *Radiat Oncol* 2007(8);2:29.
43. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(4):944-52.
44. Koontz BF, Chino J, Lee WR et al. Morbidity and prostate-specific antigen control of external beam radiation therapy plus low-dose-rate brachytherapy boost for low, intermediate, and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2009(2):191-6.
45. Stock RG, Klein TJ, Cesaretti JA, Stone NN. Prognostic significance of 5-year PSA value for predicting prostate cancer recurrence after brachytherapy alone and combined with hormonal therapy and/or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):753-8.
46. Dattoli M, Wallner K, True L, Cash J, Sorace R. Long-term outcomes after treatment with brachytherapy and supplemental conformal radiation for prostate cancer patients having intermediate and high-risk features. *Cancer* 2007;110(3):551-5.
47. Bachand F, Martin AG, Beaulieu L et al. An 8-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer: biopsy and PSA outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):679-84.
48. Pieters BR, Van de Kamer JB, Van Herten YR et al. Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. *Radiat Oncol* 2008;88(1):46-52.
49. Kälkner KM, Wahlgren T, Ryberg M et al. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. *Acta Oncol* 2007;46(7):909-17.
50. Duchesne GM, Williams SG, Das R, Tai KH. Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. *Radiat Oncol* 2007;84(2):128-34.
51. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in 5 fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1099-105.
52. King CR, Brooks JD, Gill H et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1043-8.
53. Friedland JL, Freeman DE, Masterson-McGary ME, Spellberg DM. Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment approach for localized prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8(5):387-92.