

RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE

RADIOTHÉRAPIE
STÉRÉOTAXIQUE

Radiothérapie stéréotaxique de prostate guidée par Imagerie par Résonance Magnétique

Dr Magali QUIVRIN

Praticienne Spécialiste Radiothérapie
Centre Georges François Leclerc, Dijon

La radiothérapie du cancer de prostate a nettement évolué depuis plus de 20 ans, avec la généralisation des techniques de modulation d'intensité et arc thérapie, le contrôle et le suivi du positionnement par images scanner embarqué (CBCT) et marqueurs fiduciaires implantés, dans le but de limiter les toxicités et de réduire le temps de traitement.

Les progrès technologiques ont permis la réalisation d'une radiothérapie hypo-fractionnée, puis l'avènement de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) délivrant plus de 5 Gy par fraction.

Cette radiothérapie ultra hypo-fractionnée semble particulièrement appropriée, d'un point de vue radio-biologique, au traitement des adénocarcinomes prostatiques dont le rapport α/β serait faible¹. Ainsi une augmentation de la dose par fraction permettrait de délivrer une dose biologique équivalente (BED) nettement plus élevée sur la tumeur, en maintenant des BED raisonnables sur les organes à risque (OAR).

Dans ses dernières recommandations publiées, l'association Française d'Urologie (AFU) retient la radiothérapie stéréotaxique comme une op-

tion thérapeutique pour les cancers de prostate localisés de faible risque ou risque intermédiaire². Cependant l'AFU précise que ce type de traitement ultra hypo-fractionné nécessite des exigences techniques suffisantes, doit être réalisé dans des centres expérimentés et qu'il est vivement recommandé de proposer des essais cliniques aux patients concernés. Cette modification des pratiques s'appuie sur plusieurs publications.

L'essai HYPO-RT-PC (phase III de non infériorité) a comparé une radiothérapie normo-fractionnée (78 Gy en 39 fractions) et ultra hypo-fractionnée (42,7 Gy en 7 fractions)³. Après un suivi médian de 5 ans, le contrôle biochimique et clinique était similaire dans les 2 groupes (84 % pour des cancers de prostate localisés majoritairement de pronostic intermédiaire). Dans cet essai les taux

de toxicités génito-urinaires (GU) et gastro-intestinales de grade ≥ 2 et grade ≥ 3 à 5 ans étaient comparables dans le bras SBRT et dans le bras standard, GU (18 %/ 4,2 % vs. 17 %/ 4,7 %) et GI (10 %/1,7% vs 10% 1,9%) respectivement. Dans les 2 cas, une altération de la fonction sexuelle était observée dans des proportions similaires (70% avant traitement vs 35% à 5 ans, avec évaluation IIEF5).

En 2019, a été publiée une méta-analyse sur données prospectives de 6116 patients traités par SBRT⁴. La survie sans rechute biochimique à 5 ans était de 96,7 % pour les faibles risques (892 patients évaluables) et de 92,1 % pour les risques intermédiaires (528 patients). Les taux de toxicités tardives GU et GI de grade 2 et grade ≥ 3 étaient faibles (12,1 %/0,9 % et 4,9 %/0,4 %, respectivement).

Dans la phase III randomisée multicentrique PACE-B, 874 patients ayant des cancers de prostate localisés de faible risque et risque intermédiaire favorable, recevaient soit un traitement standard (normo-fractionné 78Gy en 39 fractions sur 8 semaines ou modérément hypo-fractionné 62 Gy en 20 fractions sur 4 semaines), soit une SBRT 36,25Gy en 5 fractions sur 1 à 2 semaines⁵. Les résultats définitifs de l'étude restent attendus mais les données de toxicités aiguës et tardives à 2 ans confirment l'excellente tolérance du traitement stéréotaxique⁶. À 24 mois, le taux de toxicités de grade ≥ 2 RTOG étaient similaires dans les 2 bras : GU 2% dans le standard et 3% dans le bras SBRT (p=0,39) et GI 3% versus 2% (p=0,32).

En 2022, le groupe français des tumeurs génito-urinaires (GETUG) a publié des recommandations de bonne pratiques pour les radiothérapies stéréotaxiques de prostate en s'appuyant notamment sur les modalités de traitement de l'essai princeps PACE B⁷.

Principes techniques de l'IRM linac

Les principaux accélérateurs linac couplés à une IRM embarquée actuellement disponibles sur le marché ont des caractéristiques techniques différentes.

L'IRM Linac MRIdian® ViewRay est un accélérateur de particules couplé à une IRM embarquée de bas champ (0,35 T). Le champ maximal est de 24,1 x 27,4 cm² (y, x) à l'isocentre situé à 90 cm de la source. Le faisceau de rayonnement est

Plus récemment l'essai MIRAGE (phase 3 randomisée) a comparé une SBRT de prostate guidée par scanner ou guidée par imagerie par résonance magnétique (IRM) en randomisant pour 156 patients, le traitement sur accélérateur linac conventionnel, à un traitement sur accélérateur linac avec IRM embarquée (IRM linac)^{8,9}. Cet essai a montré des taux de toxicités aiguës de grade ≥ 2 GU et GI nettement inférieurs chez les patients traités sur IRM linac, comparés à ceux survenant chez les patients traités sur accélérateur conventionnel guidé par scanner; respectivement 24,4% (95% CI, 15,4%-35,4%) vs 43,4% (95% CI, 32,1%-55,3%); p = 0,01 pour GU et 0,0% (95% CI, 0,0%-4,6%) vs 10,5% (95% CI, 4,7%-19,7%) ; p = 0,003. Ces résultats très prometteurs sont cependant à nuancer car la population incluse et les modalités de traitement ne correspondent pas exactement à nos pratiques actuelles. En effet, les critères d'inclusion étaient assez larges autorisant la SBRT à des patients porteurs d'une maladie de risque intermédiaire à très haut risque ou avec atteinte ganglionnaire, les patients recevaient 40Gy en 5 fractions sur la prostate, avec éventuellement un boost intégré sur la tumeur index jusqu'à 42Gy en 5 fractions, la possibilité d'une radiothérapie pelvienne prophylactique à 25 Gy en 5 fractions et jusqu'à 35Gy en 5 fractions en cas d'adénopathie pelvienne. Les marges de PTV étaient de 4mm dans le groupe SBRT guidé par scanner et réduites à 2mm pour le groupe traité sur IRM linac. Pour les auteurs cette réduction de marges était justifiée par le suivi per fraction en temps réel de la cible. D'autre part près de la moitié des patients inclus avaient eu un espaceur rectal hydrogel mis en place avant la SBRT (47 % dans le bras IRM linac et 42 % dans le bras accélérateur guidé par scanner). Les résultats à venir de contrôle biochimique et survie seront déterminants.

perpendiculaire au champ magnétique et il ne traverse pas l'électroaimant, celui-ci étant divisé en deux parties situées de part et d'autre du linac. Afin de maîtriser les interactions entre la partie accélérateur linac (Faisceau 6MV FFF) et la partie IRM embarquée, les différents éléments de la machine sont isolés entre eux par des cylindres en fibre de carbone et cuivre reproduisant des cages de Faraday. Ainsi les ondes radiofréquences émises par le linac évitent la perturbation de la

génération de l'IRM et inversement ces cages génèrent une zone de champ magnétique nul pour ne pas perturber le faisceau de traitement.

L'IRM linac Unity® Elekta combine un accélérateur linac (Faisceau 7MV FFF à la sortie du tube et 6MV à l'isocentre) à une IRM embarquée de haut champ (1,5 T). Le champ maximal est de 22 x 57,1 cm² à l'isocentre situé à 143,5 cm de la source. Le faisceau de rayonnement est perpendiculaire au champ magnétique et il traverse le cryostat contenant l'électroaimant.

L'algorithme de calcul de dose prend en compte la déviation des électrons induite par le champ magnétique.

Ces accélérateurs couplés à une IRM ont plusieurs avantages. Ils permettent une définition plus aisée et plus précise des volumes cibles et OAR grâce au contraste apporté par l'IRM. Ils

Modalités de traitement sur MR-linac

La planification du traitement stéréotaxique de prostate est réalisée sur l'IRM linac, en décubitus dorsal avec une contention simple pour immobiliser les genoux. Les patients ont si possible les bras relevés. Les antennes IRM spécifiques sont placées de part et d'autre du patient.

Un laxatif rectal type Microlax Sorbitol Citrate et Lauril sufoacétate de sodium est prescrit au patient avant la planification et avant chaque séance. Le patient reçoit comme recommandation de boire 1 à 2 verres d'eau dans la demi-heure qui précède l'heure de la séance pour obtenir un remplissage modéré de la vessie. Cette préparation permet une meilleure reproductibilité des conditions de réplétion vésicale et rectale afin de limiter le temps de traitement du patient.

Une acquisition sur MR-linac d'une séquence 3D TRUE FISP (T1/T2) est réalisée en respiration libre. Un scanner en position de traitement est réalisé le jour même dans les conditions de réplétion vésicale et rectale les plus proches de celle de l'IRM de planification. Les densités Hounsfield sont encore requises pour les calculs dosimétriques cependant de nombreuses solutions de pseudo CT devraient à terme permettre de ne plus réaliser de scanner de planification. Après les étapes de délimitation, dosimétrie, assurance qualité, le

rendent possible un suivi des mouvements des organes en temps réel par une imagerie non irradiante. Le faisceau de traitement s'interrompt automatiquement lorsqu'une structure prédéfinie se déplace au-delà d'une marge fixée. Le traitement peut aisément être réalisé en blocage respiratoire si nécessaire. Enfin un traitement adaptatif on line peut être réalisé en fonction de l'IMR du jour avec un nouveau calcul dosimétrique à partir des contours du jour. Cette méthode adaptative nécessite de suivre un processus rigoureux réparti en coopération entre manipulateur en radiothérapie, radiothérapeute et physicien médical.

Ce type d'accélérateur est particulièrement adapté aux traitements stéréotaxiques des tumeurs intra-abdominales et intra-pelviennes soumises aux mouvements per fractions et intra fraction (péristaltisme digestif, réplétion vésicale et rectale fluctuante).

traitement est délivré (**figure 1**). Lorsque les patients ne peuvent pas être inclus dans des essais thérapeutiques, chaque étape de délimitation, dosimétrie et contraintes aux organes à risques appliquées suivent les recommandations du GETUG, avec des marges de PTV de 3 à 5 mm⁷.

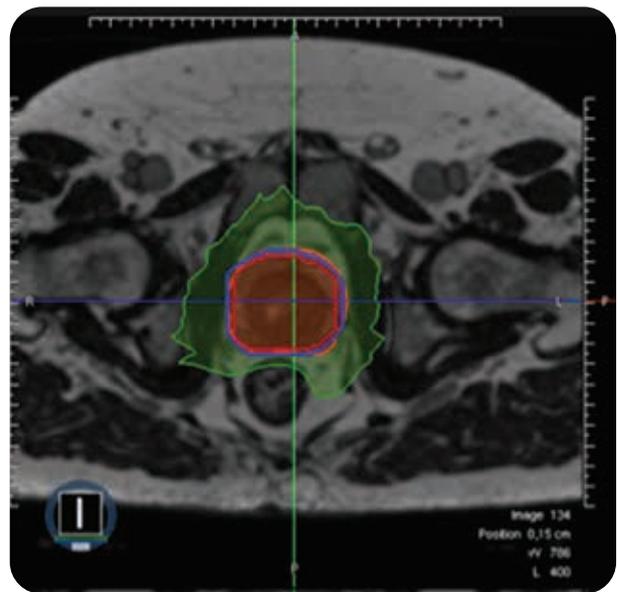


Figure 1 : Dosimétrie planifiée sur IRM-linac pour une radiothérapie stéréotaxique de prostate (plan axial a et sagittal b). CTV prostate en rouge foncé, PTV en bleu, isodose 50 % en vert, isodose 95 % en rouge.

Dans le cas d'une radiothérapie stéréotaxique de prostate, la structure de gating peut être le volume cible prostatique avec des marges de suivi très restreintes, afin que le faisceau se coupe en cas de faible mouvement de la prostate (**figure 2**). On peut donc se passer des marqueurs fiduciaires implantés, requis pour des stéréotaxies prostatiques réalisées sur les linacs conventionnels.



Figure 2 : Images sagittales de suivi per fraction en temps réel de la cible, sur IRM Linac. En rouge la structure cible à suivre et en jaune la marge de suivi autorisé (marges autour de la cible \leq à la valeur du PTV).

Situation A : la cible est contenue dans les marges autorisées et le traitement est délivré.

Situation B : la cible n'est plus détectée dans les marges de suivi définies car la prostate est repoussée en antérieure par un gaz situé dans le rectum. Il n'y a plus de corrélation suffisante entre la cible et la marge de suivi donc le traitement est immédiatement interrompu.

L'IRM linac offre la possibilité d'un traitement adaptatif online avec un re-contourage et une nouvelle dosimétrie sur l'IRM du jour pour tenir compte des modifications anatomiques du jour. Ce processus adaptatif est bien approprié à la SBRT de prostate dont les mouvements sont influencés par les variations de réplétion vésicale ou rectale à l'origine d'une potentielle inadéquation entre la dose planifiée et la dose délivrée. On observe aussi des fluctuations de positionnement des vésicules séminales et des anses grêles qui ne sont pas forcément corrélés aux mouvements de la prostate (**figure 3**). Plusieurs équipes ont publié leurs règles de fonctionnement pour les traitements adaptatifs sur IRM-Linac et leur processus décisionnel^{10, 11}.

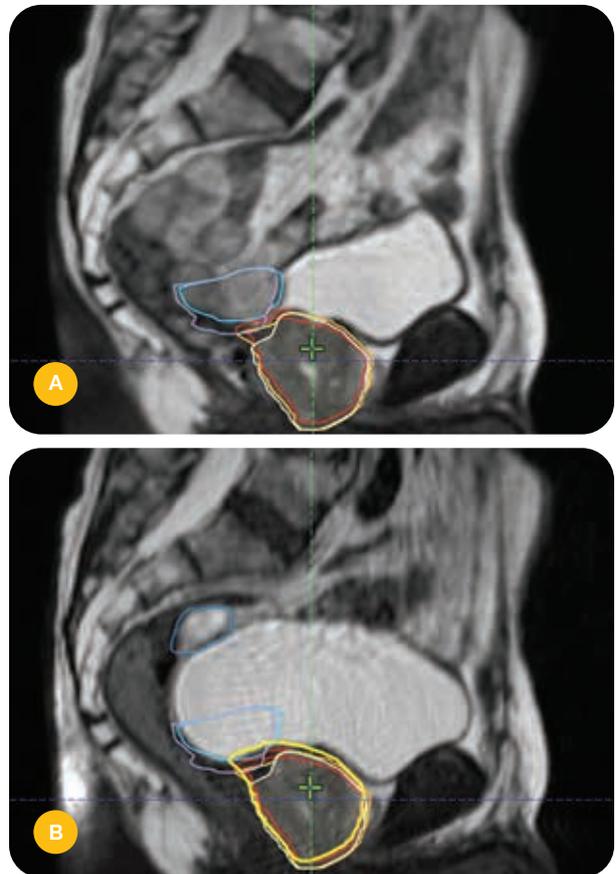


Figure 3 : Modifications anatomiques pelviennes lors d'installations multiples d'un patient sur IRM linac avant radiothérapie stéréotaxique de prostate, et importance de la reproductibilité du remplissage vésical.

Situation A : Vessie peu remplie : une anse grêle (bleu et violet) retombe au contact du volume cible prostatique (rouge, jaune, beige).

Situation B : Vessie remplie : l'anse grêle en bleu est refoulée à distance du volume cible grâce au remplissage vésical.

Perspectives futures

L'essai Mirage, sous réserve de ses résultats à plus long terme, pourrait ouvrir la voie de la SBRT à des indications de traitement plus larges pour les patients porteurs de cancers de prostate de très haut risque ou localement avancé avec atteinte ganglionnaire.

Les données publiées de tolérance et d'efficacité de la SBRT de prostate dans les indications conventionnelles (maladies localisées de faible risque ou risque intermédiaire) sont excellentes

concernant les fonctions GU et GI, cependant la question de la préservation de la fonction sexuelle demeure pour ces patients dont la l'espérance de vie est longue. La qualité et le contraste IRM facilitent l'identification et la délimitation des structures impliquées dans les mécanismes érectiles : bandelettes neuro-vasculaires, artères pudendales, corps caverneux, bulbe pénien pour limiter la dose délivrée à ces organes et tenter de préserver au mieux la fonction sexuelle de ces patients ^{12, 13}.

Références

1. Miralbell R, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $a/b = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):e17-24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.075.
2. Ploussard G, Fiard G, Barret E, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. *Prog Urol.* 2022 Nov;32(15):1275-1372. doi: 10.1016/j.puro.2022.07.148.
3. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385–95. Doi : 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
4. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of over 6000 patients treated on prospective studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104(4):778–89. Doi : 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
5. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1531–43. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30569-8.
6. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):1308-1320. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00517-4.
7. Lapierre A, Hennequin C, Beneux A, et al. Highly hypofractionated schedules for localized prostate cancer: recommendations of the GETUG radiation oncology group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;173:103661. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103661.
8. Kishan AU, Ma TM, Lamb JM, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided vs Computed Tomography-Guided Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer: The MIRAGE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023;9(3):365–73. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.6558.
9. Ma TM, Lamb JM, Casado M, et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (mirage): a phase iii randomized trial. *BMC Cancer.* 2021 May 11;21(1):538. doi: 10.1186/s12885-021-08281-x
10. Dassen M, Janssen T, Kusters M, et al. Comparing adaptation strategies in MRI-guided online adaptive radiotherapy for prostate cancer: Implications for treatment margins. *Radiother Oncol* 2023 Sep;186:109761. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109761.
11. Lawes R, Barnes H, Herbert T, et al. MRI-guided adaptive radiotherapy for prostate cancer: When do we need to account for intra-fraction motion? *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022 Nov; 37: 85–88. 2022 Sep 8. doi: 10.1016/j.ctro.2022.09.001.
12. Teunissen F, Van der Voort van Zyp J, Verkooijen H, et al. Neurovascular-Sparing MR-Guided Adaptive Radiotherapy in Prostate Cancer; Defining the Potential Population for Erectile Function-Sparing Treatment. *J Sex Med.* 2022 Jul;19(7):1196-1200. doi: 10.1016/j.jsexm.2022.04.006.
13. Ailloud A, Udrescu C, Horn S, et al. [Relationship between doses to anatomical structures and erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: A systematic review]. *Cancer Radiother.* 2023 Sep;27(6-7):548-561. doi: 10.1016/j.canrad.2023.07.010.