



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

161027
D

Université Henri Poincaré, Nancy 1
2002

Faculté de médecine de Nancy
N° 143

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Pierre GRAFF-CAILLEAUD



Le 29 octobre 2002

RADIOTHERAPIE EXCLUSIVE DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE
TECHNIQUE CONVENTIONNELLE ET TECHNIQUE CONFORMATIONNELLE

Examineurs de la Thèse :

Monsieur le Professeur	P. Bey	Président
Monsieur le Professeur	P. Mangin	Juge
Monsieur le Professeur	D. Peiffert	Juge
Madame le Docteur	V. Beckendorf	Juge
Monsieur le Docteur	J.L. Moreau	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 216032 0



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Pierre GRAFF-CAILLEAUD

Le 29 octobre 2002

RADIOTHERAPIE EXCLUSIVE DU CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE
TECHNIQUE CONVENTIONNELLE ET TECHNIQUE CONFORMATIONNELLE

Examineurs de la Thèse :

Monsieur le Professeur	P. Bey	Président
Monsieur le Professeur	P. Mangin	Juge
Monsieur le Professeur	D. Peiffert	Juge
Madame le Docteur	V. Beckendorf	Juge
Monsieur le Docteur	J.L. Moreau	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur P. Bey,
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre lecture attentive et vos précieux conseils.

Tout au long de notre internat, nous avons apprécié la qualité de votre enseignement. Vous nous avez fait partager vos connaissances et votre grande expérience en cancérologie et en radiothérapie.

Nous essaierons, dans notre pratique quotidienne, de toujours être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P. Mangin,
Professeur d'Urologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait, en acceptant de siéger parmi les membres du jury.

Votre présence est le témoin de l'importance de la collaboration entre nos disciplines, tout particulièrement dans le cadre du traitement curatif du cancer localisé de la prostate.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur D. Peiffert,
Professeur de Cancérologie-Radiothérapie

Votre présence parmi les membres du jury nous honore. Nous vous remercions de l'attention que vous avez portée à notre travail.

Nous avons bénéficié, tout au long de notre internat, de votre expérience, tant en radiothérapie qu'en curiethérapie.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre soutien.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge,

Madame le Docteur V. Beckendorf
Oncologue-Radiothérapeute

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de juger notre travail.
Vos connaissances étendues, en particulier dans le domaine de la radiothérapie du cancer de la prostate, nous ont été d'un grand secours.

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité et votre gentillesse.

Nous avons apprécié votre expérience et votre enthousiasme.

Veillez recevoir ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre considération.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur J.L. Moreau,
Urologue

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail. Nous vous remercions pour votre lecture attentive.

Votre présence traduit la pluridisciplinarité de la prise en charge du cancer de la prostate. Nous souhaitons souligner l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver ici, l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A tous ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat

Monsieur le Docteur C. Marchal, nous vous remercions très vivement pour votre chaleureux accueil et votre soutien. Nous apprécions de pouvoir partager vos connaissances et votre expérience.

Monsieur le Docteur M. Lapeyre, votre connaissance étendue en cancérologie, votre simplicité et votre gentillesse font de votre enseignement quotidien un plaisir.

Madame le Docteur S. Hoffstetter, nous vous remercions de nous avoir enseigné les bases de la curiethérapie. Nous avons apprécié vos compétences et votre disponibilité.

Madame le Docteur C. Charra-Brunaud, nous vous témoignons notre gratitude pour votre disponibilité et votre gentillesse. Nous apprécions vos qualités professionnelles et humaines.

Monsieur le Docteur N. Pourel, un remerciement amical et chaleureux pour votre patience et votre enseignement à nos débuts.

Monsieur le Docteur M. Bollet, avec toute notre amitié.

Madame le Docteur V. Bernier, Nous vous souhaitons la bienvenue à Nancy. Nous apprécions déjà votre sympathique présence.

Monsieur le Professeur T. Conroy, nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement en oncologie médicale.

Mesdames et Messieurs les médecins du service d'oncologie médicale, nous vous remercions pour votre sympathique accueil. Nous avons beaucoup appris au contact de votre riche expérience.

Monsieur le Docteur E. Desandes, nous vous remercions pour votre disponibilité votre efficacité. Votre bonne humeur et votre amitié nous ont été d'un grand soutien.

Messieurs les Docteurs JF Sztermer et M. Aubertel, nous vous remercions très vivement pour votre chaleureux accueil, la qualité de votre enseignement et la confiance que vous avez bien voulu nous accorder.

Monsieur P. Aletti, Docteur en Physique Médicale, nous vous remercions pleinement pour votre enseignement de la physique. Nous admirons vos connaissances étendues. Nous apprécions votre disponibilité, votre gentillesse et votre simplicité.

Monsieur V. Marchesi, nous vous remercions vivement pour le temps que vous nous avez consacré et pour la qualité du travail que vous nous avez aidé à réaliser.

Monsieur A. Noël et Madame I. Buchheit, Docteurs en Physique Médicale, ainsi que Monsieur Y. Métayer et Madame C. Laurens, nous vous remercions pour votre disponibilité quotidienne et votre enseignement de la physique.

Aux médecins du Centre Alexis Vautrin.

A toutes celles et ceux qui partagent notre quotidien professionnel

A toutes les manipulatrices du service de radiothérapie et de curiethérapie, dont le grand professionnalisme contribue pleinement à la qualité des soins et dont la bonne humeur et la gentillesse rendent le quotidien agréable.

A tout le personnel soignant du Centre Alexis Vautrin dont la compétence nous a été d'un grand secours et dont la gentillesse et la gaieté nous ont été d'un grand soutien.

A toutes les secrétaires. Leur disponibilité et leurs compétences n'ont d'égal que leur sympathie et leur joie de vivre.

A Séverine, pour nos premières découvertes communes, ainsi qu'à Antoine, Laetitia et tous les internes à venir dans notre belle spécialité.

A tous les internes d'oncologie médicale et de chirurgie.

A tous mes proches

A Géraldine, mon épouse, pour son soutien patient et quotidien durant mes études. Tu as pleinement contribué, par ta présence, à ma réussite universitaire et je t'en remercie. Ton amour, ta gentillesse, ta gaieté et ton intelligence sont, pour moi, une source de bonheur infini. Je t'aime.

A ma grand-mère, qui me manque beaucoup. Son souvenir est aussi celui d'une enfance heureuse que je ne veux pas oublier.

A ma mère, pour son amour sans borne et son soutien sans faille. Une femme d'exception pleine d'énergie, d'intelligence et de générosité.

A Michel, dont l'amour paternel et la présence chaleureuse sont d'un immense soutien. Ta force de travail, ton calme et ta générosité sont un exemple pour toute la famille.

A Sophie et Isabelle, mes sœurs, unies dans l'amour sans limite que je leur porte.

A Jesper et Abdel, mes beaux-frères, que j'apprécie énormément et que j'associe pleinement à ma famille.

A mes neveux que j'aime. Et à tous les autres à venir...

A mes cousins et à Martine, ma tante, avec lesquels nous avons partagé tant de moments de bonheur familial.

A Chantal et Pierre, mes beaux-parents, que j'apprécie énormément pour leur gentillesse, leur humour et leur intelligence. Je me suis senti très rapidement en famille parmi vous.

A Edouard et Marc, mes beaux-frères, avec lesquels je partage une complicité fraternelle, ainsi qu'à leurs amies Maëlle et Amélie.

A Mima, ma grand-mère d'adoption, pour sa bonne humeur.

A Elodie et Charles-Henri qui, plus que des amis, font partie de ma famille.

A Monique, un grand merci pour sa relecture attentive.

A tous mes amis. Des rencontres parfois anciennes ou parfois plus récentes mais toujours riches d'émotion, de partage, de générosité. L'amitié est une source d'enrichissement sans fin.

Je dédie cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

Introduction	21
Chapitre I: Le cancer de prostate	25
1. Epidémiologie et sante publique :	25
1.1. Epidémiologie :	25
1.2. Facteurs de risques :	28
2. Histoire naturelle du cancer de prostate :	31
2.1. Notion de lésions précancéreuses (PIN) :	31
2.2. Cancers latents et cancers cliniques :	32
2.3. Progression par stades :	32
2.4. Evolution parallèle du Grade et du Volume tumoral :	33
2.5. Evolution des cancers non traités :	34
3. Facteurs pronostiques :	40
3.1. Facteurs pronostiques pré-thérapeutiques :	40
3.1.1. Extension tumorale (T, N et Vésicules) :	40
3.1.2. Eléments apportés par l'étude des biopsies prostatiques :	43
3.1.2.1. Modalités (Biopsies prostatiques systématisées échoguidées):	43
3.1.2.2. Résultats des biopsies :	43
3.1.2.2.1. Etude de l'agressivité tumorale (le score de Gleason) :	43
3.1.2.2.2. Etude de l'extension tumorale sur biopsie :	46
3.1.3. Taux sérique du PSA pré-thérapeutique :	46
3.2. Association des facteurs pronostiques pré-thérapeutiques :	48
Chapitre II: Traitements curatifs des formes localisées du cancer de prostate	50
1. Introduction :	50
1.1. Les co-morbidités et l'espérance de vie :	50
1.2. Le rôle du contrôle local dans le cancer de la prostate:	51
1.3. Les indications thérapeutiques du cancer localisé de la prostate :	54
2. Chirurgie curative :	56
3. Curiethérapie prostatique :	59
4. Radiothérapie curative externe :	61
4.1. Description des techniques :	61
4.1.1. Radiothérapie conventionnelle :	61
4.1.1.1. Limites de champs :	61
4.1.1.2. Energie, dose, fractionnement :	64
4.1.1.3. Limites de la technique conventionnelle :	64

4.1.2. Radiothérapie conformationnelle :-----	66
4.1.2.1. Définition de la radiothérapie conformationnelle :-----	66
4.1.2.2. Acquisition scanographique et détermination de l'isocentre – Les principes d'un référentiel de coordonnées dans l'espace : -----	68
4.1.2.3. Les étapes d'une simulation virtuelle : -----	69
4.1.2.4. Contrôle de qualité en radiothérapie conformationnelle :-----	76
4.1.2.5. Difficultés particulières de la radiothérapie conformationnelle appliquée à la prostate : -----	77
4.1.2.5.1. Repositionnement du patient et contention : -----	78
4.1.2.5.2. Mouvements internes de la prostate et des vésicules séminales : -----	86
4.1.2.5.3. Décubitus ou procubitus ? -----	95
4.1.2.6. Les organes à risque et leurs contraintes de dose : -----	99
4.1.2.7. Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle:-----	104
4.1.2.7.1. Le Programme Hospitalier pour la Recherche Clinique 95 (PHRC 95) :-----	104
4.1.2.7.2. Le Programme Hospitalier pour la Recherche Clinique 97 (PHRC 97) ou GETUG 06 : -----	105
4.1.2.7.3. Les principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle décrits dans la littérature : -----	107
4.1.3. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT = Intensity Modulated Radiation Therapy) : -----	110
4.1.3.1. Définition : -----	110
4.1.3.2. Comment obtenir une modulation d'intensité ?-----	111
4.1.3.3. Les principes de la planification inverse :-----	114
4.1.3.4. Logiciels de planification inverse : -----	115
4.1.3.5. Séquencement des lames et calcul de la distribution de dose : -----	117
4.1.3.6. Quelle énergie en modulation d'intensité ?-----	118
4.1.3.7. Choix de la balistique : -----	119
4.1.3.8. Représentation schématique théorique d'une modulation d'intensité : ---	121
4.1.3.9. Bénéfices dosimétriques et cliniques d'une modulation d'intensité : -----	124
4.1.3.10. IMRT et hypofractionnement : -----	130
4.1.3.11. IMRT en un ou deux temps (le boost intégré) : -----	132
4.1.3.12. L'IMRT en France : le programme d'évaluation médico-économique : 133	
4.1.3.13. Modalités pratiques de l'IMRT au Centre Alexis Vautrin : -----	134
4.2. Critères objectifs dosimétriques et biologiques d'aide au choix d'un plan de traitement :-----	134
4.2.1. Surfaces et courbes isodoses : -----	134
4.2.2. Les histogrammes dose-volume : -----	135
4.2.3. Les indices de conformation :-----	138
4.2.4. Modèles biologiques de probabilité de contrôle tumoral (TCP) et de probabilité de complication (NTCP) : -----	140
4.3. Quels volumes irradier ?-----	141
4.3.1. Faut-il irradier les aires ganglionnaires ?-----	141
4.3.2. Faut-il irradier les vésicules séminales ? -----	148

4.4. Résultats thérapeutiques de la radiothérapie externe exclusive des cancers de la prostate :	151
4.4.1. Moyens d'évaluation de l'efficacité de la radiothérapie :	151
4.4.1.1. Clinique :	151
4.4.1.2. Evolution du PSA après radiothérapie :	151
4.4.1.3. Biopsies prostatiques systématiques après radiothérapie externe :	153
4.4.2. Evaluation de la radiothérapie externe conventionnelle :	154
4.4.2.1. Quelle dose en radiothérapie conventionnelle ? L'effet dose en radiothérapie conventionnelle.	154
4.4.2.2. Efficacité thérapeutique de la radiothérapie externe à dose conventionnelle :	155
4.4.2.3. Toxicité de la radiothérapie conventionnelle :	163
4.4.3. Apports de la radiothérapie conformationnelle :	171
4.4.3.1. Bénéfices dosimétriques de la radiothérapie conformationnelle et réduction de la toxicité :	171
4.4.3.2. Escalade de dose au-delà de 70 Gy par technique conformationnelle (faisabilité et bénéfices) :	177

Chapitre III: Radiothérapie conventionnelle et conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité. Etude dosimétrique à partir de l'expérience Nancéienne.-----189

1. Matériel et méthode :	189
2. Techniques conventionnelle, conformationnelle et IMRT à 70 Gy :	191
2.1. Couverture des volumes cibles :	191
2.1.1. PTV1 :	191
2.1.2. PTV2 :	192
2.2. Préservation des organes à risque :	193
2.2.1. Paroi rectale :	193
2.2.2. Paroi vésicale :	195
2.2.3. Têtes fémorales :	196
2.3. Le degré de conformation :	196
2.4. Conclusion :	197
3. Techniques conformationnelle et IMRT à 80 Gy :	198
3.1. Couverture des volumes cibles :	198
3.1.1. PTV1 :	198
3.1.2. PTV2 :	198
3.2. Préservation des organes à risque :	199
3.2.1. Paroi rectale :	199
3.2.2. Paroi vésicale :	201
3.2.3. Têtes fémorales :	201
3.3. Le degré de conformation :	202
3.4. Conclusion :	203

Chapitre IV: La radiothérapie conformationnelle au Centre Alexis Vautrin – Analyse rétrospective des résultats préliminaires et comparaison avec la radiothérapie conventionnelle.-----205

1. Introduction et méthodologie :-----	205
2. Résultats préliminaires de la radiothérapie conformationnelle : -----	209
2.1. Caractéristiques des patients : -----	209
2.2. Résultats: -----	211
2.3. Discussion : -----	217
3. Comparaison radiothérapie conventionnelle et radiotherapie conformationnelle : -----	221
3.1. Caractéristiques des patients : -----	221
3.2. Résultats : -----	223
3.3. Discussion : -----	228
4. Conclusion : -----	230

Conclusion -----231

Annexes -----233

1. Indexes de comorbidité : -----	233
2. Anatomie de la prostate : -----	235
3. Classifications du cancer de prostate -----	239
4. Grading RTOG de la morbidité aigüe de la radiothérapie-----	241
5. Grading RTOG de la morbidité tardive de la radiothérapie-----	242

Bibliographie-----243

Introduction

Le cancer de la prostate est devenu au cours des dernières années un véritable problème de santé publique. La politique de dépistage de masse entreprise dans les pays industrialisés a conduit à une augmentation du diagnostic des formes précoces, localisées et curables chez des patients de plus en plus jeunes.

Selon le stade de la maladie, plusieurs options thérapeutiques peuvent s'offrir au patient (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, $\pm$ hormonothérapie). Leur équivalence carcinologique, à indication égale (tumeurs du groupe pronostique favorable ou intermédiaire), semble reconnue. Le choix appartient donc au malade sur la base d'une information rigoureuse des avantages et des inconvénients de chacune de ces options. Pour les tumeurs toujours localisées mais plus évolutives (groupe pronostique défavorable), seule la radiothérapie externe associée à l'hormonothérapie est indiquée.

L'influence du contrôle local sur la survie est maintenant bien établie pour la maladie cancéreuse. Malgré les progrès réalisés en cancérologie, on estime que 20% des décès par cancer sont liés à l'échec local isolé après traitement initial du cancer, alors que celui-ci était encore localisé, sans métastase à distance. Un malade sur trois décède avec une maladie localement évolutive ¹. Sait-on estimé à 20% le gain potentiel de taux de guérison, à la condition d'un contrôle local de 100% pour les sarcomes des tissus mous et les tumeurs du col utérin ¹. Pour certaines localisations tumorales, en particulier les cancers ORL et les cancers urogénitaux (prostate, vessie), la rechute dans le lit tumoral serait responsable du décès dans environ 20% des cas ². Pour le cancer de la prostate, le rôle du contrôle local est parfaitement bien établi.

Malheureusement, les traitements « loco-régionaux » sont limités par le risque de complications sévères liées aux lésions des tissus sains proches de la tumeur. Ainsi, la radiothérapie est limitée par la toxicité des rayonnements ionisants sur les tissus sains.

Depuis 10 ans la radiothérapie externe connaît un développement rapide, lié au développement de l'imagerie médicale, de l'informatique et de la technologie. Cette « révolution » se fait à toutes les étapes du traitement (repérage de la lésion, étude et optimisation de la distribution de dose, contrôle de qualité du traitement), aboutissant au concept de radiothérapie conformationnelle (adaptation de l'irradiation à la forme de la tumeur).

Depuis 1995, la radiothérapie conformationnelle s'est développée en France, au point d'être devenue un standard dans les équipes de radiothérapie disposant de l'infrastructure adaptée. La radiothérapie conformationnelle est une adaptation géométrique de la balistique à la forme de la tumeur. Son utilité a été démontrée, en terme de survie sans récurrence clinique et biologique, en terme de réduction de la toxicité et d'amélioration de la qualité de vie, dans le cancer de la prostate. Elle permet une meilleure couverture du volume cible tout en épargnant d'avantage les organes à risque. Cette préservation des tissus sains a permis d'envisager une augmentation de la dose amenée sur la prostate. Dans un premier temps, la faisabilité de cette escalade de dose a été testée (pas de majoration de la toxicité, rectale notamment). Par la suite, le bénéfice en terme de contrôle (clinique et biologique) de la maladie semble se confirmer.

Par ailleurs, les nouveaux outils dosimétriques qui lui sont associés avec analyse tridimensionnelle de la distribution de dose (logiciels de dosimétrie en 3D, Histogrammes

dose-volume) ont offert la possibilité de mieux connaître la relation entre la survenue des toxicités aiguës et chroniques et la dose reçue par les organes à risque. Les contraintes de dose aux tissus sains ont pu être précisées.

Toutefois, la haute précision balistique d'une radiothérapie conformationnelle impose une grande rigueur vis-à-vis de la connaissance des volumes cibles (quels volumes irradier, extension microscopique), de leur mobilité interne ainsi que de celle des tissus sains. Les erreurs de repositionnement quotidien du patient doivent être minimisées et quantifiées pour être prises en compte dans la définition du volume à irradier. La taille des champs étant considérablement réduite, il existe un véritable risque de « geographic miss » qui, s'il n'était pas prévenu, conduirait à une réduction paradoxale de l'efficacité thérapeutique voir une majoration de la toxicité. Ce risque existe à toutes les étapes du traitement, de sa simulation à sa réalisation. L'erreur peut devenir dramatique lorsqu'elle se reproduit à l'identique de façon quotidienne (erreur systématique). Un contrôle de qualité rigoureux est indispensable pour prévenir ce risque. L'ensemble de l'équipe soignante (médecins et manipulatrices) doit avoir conscience du risque paradoxal inhérent à une irradiation de haute précision. La qualité dosimétrique d'un plan de traitement n'est rien si le passage de la théorie à la pratique ne se fait pas dans les meilleures conditions.

Par ailleurs, la conformation géométrique reste insuffisante, notamment lorsqu'on décide d'escalader la dose au-delà des seuils de tolérance du rectum. En effet, la radiothérapie conformationnelle ne permet pas une épargne optimale des tissus sains. Il est, en particulier, impossible de traiter des lésions concaves sans irradier à pleine dose une partie d'un organe critique situé dans cette concavité. C'est le cas pour le cancer de la prostate (irradiation inévitable de la face antérieure du rectum). Ces contraintes liées à l'irradiation des tissus sains conduisent à limiter la dose reçue par la tumeur, au détriment de l'efficacité, sauf à accepter un risque plus élevé de complications graves. Ainsi, tous les essais d'escalade de dose sans modulation d'intensité excluent la face antérieure du rectum à partir de 72-74 Gy, d'où un risque de sous-dosage de la zone postérieure de la prostate, lieu de prédilection du développement des cancers.

C'est pourquoi la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (« Intensity Modulated Radiation Therapy » ou IMRT) s'est développée depuis 1993 aux Etats-Unis. L'objectif est d'obtenir une véritable adaptation, très précise et très fine, de la distribution de dose à la forme exacte du volume cible, tout en respectant les contraintes de protection des organes critiques. L'IMRT permet, ainsi, de traiter un volume cible à surface concave ou d'obtenir une distribution de dose intentionnellement inhomogène dans ce volume pour surdoser uniquement certaines régions, où la concentration de cellules tumorales est plus élevée.

En raison de cette exigence de très grande précision, un programme toujours plus rigoureux d'assurance de qualité doit être mis en place pour s'assurer de la conformité entre l'irradiation prévue et le traitement réellement effectué. Ces contraintes de haute qualité limitent actuellement l'utilisation de l'IMRT aux équipes ayant déjà validé la radiothérapie conformationnelle, et qui sont capables de l'appliquer en routine.

Le gain potentiel de l'IMRT, en terme de qualité de l'irradiation, peut être facilement évalué par les logiciels dosimétriques. Par contre, son impact en terme de réduction des complications, d'efficacité thérapeutique (contrôle clinique, biologique et survie) et d'amélioration de la qualité de vie doit être évalué dans le respect des règles de la recherche clinique.

En France, la population susceptible de bénéficier de cette technique est considérable, car l'IMRT concerne des cancers fréquents, dont le pronostic est dépendant de la radiothérapie et dont les complications sont connues et invalidantes.

L'IMRT pourrait rapidement s'imposer comme le traitement de référence des tumeurs curables dont le pronostic est dose dépendant.

Notre travail s'organisera en quatre grands chapitres.

Dans une première partie, nous rappellerons la place épidémiologique prépondérante du cancer de la prostate. Nous aborderons, également, l'histoire naturelle de cette pathologie, reconnue pour être d'évolution lente, certaines équipes proposant une option d'abstention-surveillance pour les formes les plus précoces. Enfin, le rappel des facteurs pronostiques nous a semblé indispensable, car ils représentent les critères objectifs d'aide au choix d'une indication thérapeutique.

Le deuxième chapitre abordera les modalités thérapeutiques des cancers localisés de la prostate :

Nous rappellerons, en guise d'introduction, le rôle majeur du contrôle local dans le cancer de la prostate pour espérer une guérison. Cette constatation est à l'origine de tous les efforts entrepris pour optimiser la qualité des traitements loco-régionaux.

Pour préciser la place de la radiothérapie externe dans l'arsenal thérapeutique, nous rappellerons les principales indications du traitement curatif du cancer localisé de la prostate. Pour disposer d'éléments de comparaison , nous rappellerons brièvement les résultats thérapeutiques de la chirurgie et de la curiethérapie.

Enfin, nous aborderons plus précisément les principes et les résultats de la radiothérapie externe. Ainsi, après un rappel des modalités pratiques de la radiothérapie conventionnelle, nous nous intéresserons aux modalités d'une irradiation conformationnelle. Nous définirons les différentes étapes qui la constituent , les difficultés particulières qui lui sont inhérentes (repositionnement du malade, mobilité interne, position du patient) ainsi que les contraintes de dose aux organes à risque dont elle a permis la définition. Nous proposerons une synthèse des différentes modalités de réalisation de la radiothérapie conformationnelle rencontrées à travers la littérature.

Par la suite, nous aborderons les principes et avantages attendus d'une radiothérapie avec modulation d'intensité.

Nous définirons les critères dosimétriques couramment utilisés pour aider au choix d'un plan de traitement.

Nous soulignerons la difficulté de définir les volumes à irradier (faut-il irradier les aires ganglionnaires et les vésicules séminales ?).

Enfin, nous proposerons une revue de la littérature sur les bénéfices d'une irradiation conformationnelle avec et sans escalade de la dose.

La troisième partie est une comparaison dosimétrique entre les trois techniques de radiothérapie externe (radiothérapie conventionnelle et radiothérapie conformationnelle avec et sans modulation d'intensité). Cette étude a été réalisée sur l'ensemble des patients traités par IMRT, au Centre Alexis Vautrin, dans le cadre d'un programme national de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses.

Enfin, nous terminerons ce travail par une étude comparative des résultats carcinologiques (survie sans récurrence clinique et/ou biologique) obtenus au Centre Alexis Vautrin par radiothérapie conventionnelle et par radiothérapie conformationnelle. Il s'agit d'un travail rétrospectif reprenant l'ensemble des patients traités pour un cancer localisé de la prostate par radiothérapie conformationnelle et qui disposent d'un recul suffisant pour pouvoir être soumis à une analyse préliminaire. Leurs résultats ont été comparés à ceux obtenus, dans le même centre, par radiothérapie conventionnelle (appariement des deux populations par appartenance aux groupes pronostiques).

Chapitre I: Le cancer de prostate

1. EPIDEMIOLOGIE ET SANTE PUBLIQUE :

1.1. Epidémiologie :

Les données épidémiologiques du cancer de la prostate se sont modifiées au cours des dernières années dans les pays industrialisés, transformant progressivement cette maladie rare, de diagnostic tardif, chez des sujets âgés dont l'espérance de vie était de toute façon limitée par des affections intercurrentes non prostatiques, en une maladie de plus en plus fréquente, diagnostiquée précocement chez des hommes de plus en plus jeunes.

Son incidence a augmenté et le cancer de la prostate est devenu un véritable problème de santé publique³.

On peut retrouver trois explications principales à ces modifications épidémiologiques :

- Le vieillissement de la population qui découle de l'allongement de l'espérance de vie (l'espérance de vie à la naissance pour les hommes est passée, en France, de 63 ans en 1950 à 74.8 ans en 1998 ⁴) et de la répartition des pyramides d'âge (vieillesse de la population du Baby-Boom⁵). On soulignera l'intérêt d'un dépistage précoce, même chez des patients âgés, car les années d'espérance de vie gagnées sont des années de vie en bonne santé (augmentation de l'espérance de vie sans incapacité). L'INSEE dans un rapport sur les projections de la population française à l'horizon 2050 constate un vieillissement inéluctable. Ainsi le pourcentage des personnes de 60 ans et plus est passé de 16.2% en 1950 à 20.6% en 2000 avec une projection à 35.1% en 2050 ⁶.
- L'utilisation de nouveaux outils aidant au diagnostic précoce de formes asymptomatiques :
 - ✓ Dosage sérique de l'Antigène Prostatique Spécifique (PSA)
 - ✓ L'échographie trans-rectale
 - ✓ Biopsies écho-guidées
- L'efficacité de nouvelles méthodes thérapeutiques curatives chirurgicales ou radiothérapeutiques amenant à rechercher ce cancer à un stade précoce dès lors que l'on a les moyens de le guérir définitivement si on le diagnostique tôt.

1.1.1. L'incidence :

L'incidence, en France, du cancer de la prostate a augmenté progressivement sur les deux dernières décennies. Ce cancer est ainsi devenu en vingt ans, en France, le cancer le plus fréquent de l'homme, avant le cancer du poumon et les cancers colorectaux^{3,7}.

Prostate	26 474
Poumon	18 713
Colon-Rectum	18 107
Lèvre-Bouche-Pharynx	10 882

Incidence (exprimée en nombre de nouveaux cas) en France en 1995 des 4 principaux cancers de l'homme⁸.

L'incidence du cancer de la prostate en France était en 1995 de 26 474 nouveaux cas. Les taux (pour 100 000 hommes) bruts et standardisés sont les suivants ⁸ :

Taux brut	93.7 / 100 000
Taux standardisé à l'Europe	87.1 / 100 000
Taux standardisé au Monde	54.5 / 100 000

L'incidence standardisée a augmenté de 30 à 50% en Europe et en Amérique du Nord entre les années 80 et 90⁷.

Cette augmentation d'incidence est la traduction d'une augmentation de l'incidence des stades localisés ou loco-régionaux. En effet, l'incidence du cancer au stade métastatique reste stable, alors que l'incidence des cancers localisés a augmenté. Cette augmentation de l'incidence des stades localisés apparaît synchrone du développement des tests diagnostiques (dosage du PSA sérique et biopsies écho-guidées) car cette augmentation s'est accélérée après 1987, date de développement de ces techniques.

1.1.2. L'âge :

Le cancer de la prostate est un cancer du sujet âgé :

- L'âge moyen au diagnostic est de 72 ans en France⁹
- 73% des cas sont diagnostiqués après 70 ans⁸

Son incidence augmente notablement avec l'âge de façon plus marquée que pour les autres cancers. Si le taux brut est évalué à 1-2/100 000 chez un homme âgé d'une quarantaine d'année, il est supérieur à 1000/100 000 pour celui de plus de 80 ans⁸.

Age	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Total
Cas incidents	0	3	0	0	0	4	29	90	219	1367	3576	3755	5454	3944	4972	3061	26474
Taux bruts (/100 000)	0	0.1	0	0	0	0.2	1.4	4.4	15.4	98.3	257.8	306	521.6	887	1072	1044	93.7

Incidence par tranche d'âge en France en 1995. (Exprimée en nombre de nouveaux cas et en taux brut)

Sur séries autopsiques de patients décédés de cause non prostatique, la prévalence observée d'adénocarcinome prostatique latent est élevée de l'ordre de 25%. Elle augmente avec l'âge : 19% entre 40 et 54 ans, 22% entre 55 et 69 ans, 38% après 70 ans¹⁰.

Cette étroite association avec l'âge risque d'avoir un retentissement socio-économique marqué, étant donné le vieillissement actuel de la population et l'entrée de la population du « baby-boom » dans l'âge à risque au début de ce siècle.

1.1.3. La mortalité :

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité chez l'homme en France (après le cancer du poumon et avant les cancers colo-rectaux) ³. En France, en 1998, selon les données de l'INSERM, parmi les 89310 décès par cancer des personnes de sexe masculin, 9239 sont dus au cancer de la prostate, soit à peu près 10% ¹¹.

	Hommes	Femmes	Total
Poumon	20911	4210	25121
Prostate	9239	0	9239
Colon Rectum	8637	7839	16476
Lèvre-Bouche-Pharynx	4289	714	5003
Sein	115	10811	10926
Tous cancers	89310	58371	147681

Nombres de décès par cancer en France en 1998 (source INSERM)

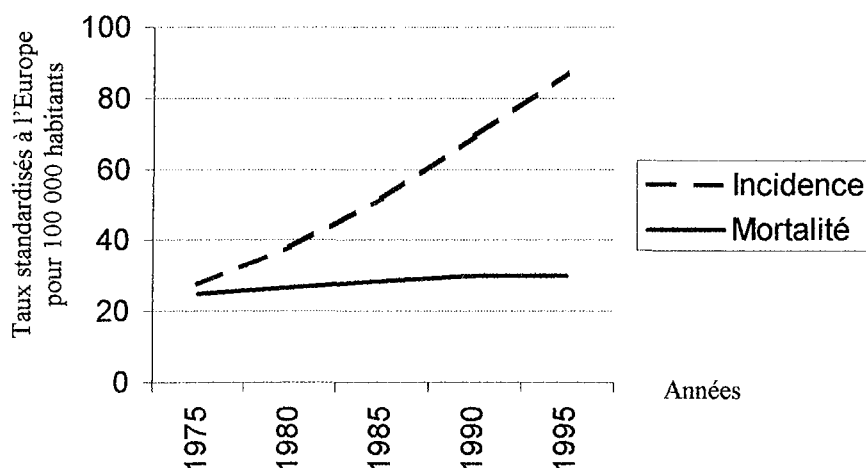
Cette mortalité augmente avec l'âge atteignant son paroxysme entre 75 et 84 ans.

	Sexe	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
Tumeur maligne de la prostate	M	9239	0	0	0	1	1	4	75	551	2297	3435	2703	172
	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Nombres de décès en France en 1998 par cancer de la prostate par tranches d'âge (source INSERM)

L'augmentation de l'incidence, observée sur les 20 dernières années, ne s'est pas accompagnée d'une augmentation parallèle de la mortalité. Ainsi, en France, la mortalité du cancer de la prostate, après une légère augmentation entre 1975 et 1989, s'est stabilisée à un taux standardisé à l'Europe voisin de 30 / 100 000. Alors qu'en 1975, le nombre de cas diagnostiqués était presque égal au nombre de patients qui mourraient d'un cancer de prostate, en 1995 le rapport incidence/mortalité avait doublé (proche de 2).

Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate chez l'homme en France entre 1975 et 1995. ⁸



Le taux de mortalité du cancer de la prostate, en France, est resté stable de 1985 à 1995 mais à partir de 1995 le réseau du Registre des Cancers a observé un infléchissement de la courbe de mortalité. La baisse de la mortalité est plus nette aux USA (baisse de mortalité de 1.2% par an de 1990 à 1995¹²) et au Canada (baisse de mortalité de 9.6% de 1991 à 1995¹³). Dans ces pays, le dépistage (toucher rectal et dosage sérique du PSA) et les modalités de diagnostic par biopsies trans-rectales echo-guidées se sont largement pratiqués depuis la fin des années 1980, permettant le diagnostic précoce de lésions bien différenciées, intra-prostatiques pour lesquelles les traitements à visée curative sont efficaces.

1.2. Facteurs de risques :

1.2.1. Agrégation familiale:

Les antécédents familiaux de cancer de prostate définissent un groupe à risque de prévalence et de mortalité plus élevées pour ce même cancer.

Cette notion est constatée de longue date⁷ puisque dès 1956, Morganti et al¹⁴ observaient une fréquence significativement plus élevée d'antécédents familiaux de cancer de la prostate dans un groupe de patients atteints de ce cancer que dans un groupe témoin de patients non atteints, et en 1960 Woolf¹⁵ constatait que les parents du premier degré d'un groupe de patients décédés d'un cancer de la prostate présentaient un risque 3 fois plus élevé d'en mourir que les personnes sans antécédent familial de ce type.

En fonction des antécédents familiaux on distingue trois formes de cancers de la prostate¹⁶ :

- ✓ La forme héréditaire si au moins un des critères suivants est présent :
 - Au moins trois parents du premier degré atteints
 - Trois cancers de la prostate sur trois générations dans la même branche familiale (maternelle ou paternelle)
 - Deux cancers de la prostate de survenue précoce (≤ 55 ans) dans une même famille
- ✓ La forme familiale :
 - Survenue d'au moins deux cas de cancer de la prostate au sein de la même famille et ne répondant pas aux critères de la forme héréditaire
- ✓ La forme sporadique dans tous les autres cas quand il n'y a pas d'antécédent familial direct

Les formes familiales ne sont pas rares. Elles sont observées dans 11 à 26% des cas de cancer de la prostate^{16-19,20}.

Les formes héréditaires sont plus rares, représentant 9% des cas de cancer de la prostate. Ces formes héréditaires sont plus fréquentes lorsqu'on considère les antécédents familiaux de patients présentant un cancer de la prostate à un âge jeune. Ainsi, les formes héréditaires pourraient représenter jusqu'à 43% des cancers précoces diagnostiqués avant l'âge de 45 ans^{16,21}.

Le mode de transmission proposé est de type mendélien, autosomique, dominant, à forte pénétrance avec une faible fréquence du gène altéré^{16,21,22}. Toutefois ce modèle de transmission reste encore controversé et il est possible qu'un certain nombre de cancers de la prostate familiaux ne résultent pas de la mutation d'un seul gène majeur autosomique dominant rare et à forte pénétrance mais plutôt de l'association de plusieurs gènes ayant

chacun un petit effet cumulatif sur le risque, rendant très difficile la localisation du ou des gènes de prédisposition.

Une personne dont au moins un parent du premier degré a présenté un cancer de la prostate a un risque plus élevé de cancer prostatique qu'une personne sans antécédents familiaux^{17-19,21,23}. Ainsi, pour un homme possédant 1 parent du premier degré atteint, le risque relatif observé est de 1.7 à 2.2.

Ce risque relatif varie en fonction :

- Du nombre de parents du premier degré atteints. Le risque relatif monte à 5 si une personne possède deux parents du premier degré atteints, à 11 si elle possède 3 parents du premier degré atteints.
- Du type de parent atteint (frère > père). Le risque relatif d'une personne dont le père est atteint s'élève à 1.9 contre 3 pour celui dont le frère est atteint.
- De l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer de la prostate. Le risque relatif est inversement proportionnel à l'âge au diagnostic du parent atteint.

1.2.2. Coagrégation du cancer de la prostate avec d'autres cancers :

Un autre argument en faveur d'une participation génétique est l'agrégation conjointe du cancer de la prostate avec d'autres cancers, essentiellement le cancer du sein, dans certaines familles.

En effet, on observe une augmentation du risque de cancer de la prostate (risque relatif = 1.5) chez les hommes présentant un antécédent familial de cancer du sein²⁴.

La relation s'observe dans l'autre sens, avec un risque plus élevé de cancer du sein (risque relatif = 1.5) chez les femmes présentant un antécédent familial de cancer de la prostate^{20,25,26}.

1.2.3. Ethnie :

L'incidence standardisée sur l'âge du cancer de la prostate varie selon les pays et les ethnies.

Ainsi, l'incidence standardisée est plus faible en Asie (17.7/100 000/an au Japon en 1996²⁷) qu'en Europe (87.1/100 000/an en France en 1995⁸) ou aux Etats-Unis (147/100 000/an aux USA entre 1993-1997²⁸).

La comparaison de l'incidence standardisée sur l'âge du cancer de la prostate entre les différentes ethnies aux Etats-Unis révèle des différences importantes :

	Blancs	Noirs	Asiatiques	Indiens	Hispaniques
Incidence	145.8	225.0	80.4	45.8	101.6

Incidence standardisée sur l'âge pour 100 000 habitants/an aux USA en fonction des groupes ethniques 1990-1997²⁸

Il apparaît que les Noirs américains ont la plus forte incidence de cancer de la prostate. Ils ont au moins 50% plus de risque de développer un cancer de la prostate qu'un homme de n'importe quel autre groupe ethnique des Etats-Unis.

Des études se sont attachées à évaluer l'incidence du cancer de la prostate chez les Asiatiques ayant migré aux Etats-Unis, et ont observé une incidence intermédiaire située entre celle des Asiatiques vivant en Asie et celle des Américains²⁹.

Tous ces éléments soulignent l'interaction possible entre des facteurs ethniques, génétiques et environnementaux.

1.2.4. Autres facteurs probables³ :

✓ Hormones :

La glande prostatique est un organe androgéno-dépendant : la testostérone est nécessaire à la croissance de l'épithélium prostatique.

Le cancer de la prostate est également hormono-dépendant.

C'est ce facteur hormonal favorisant qui expliquerait en partie l'incidence élevée de cancer de la prostate dans les populations afro-américaines, leur taux de testostérone circulante étant environ 15% plus élevée que dans la population blanche³⁰.

La diminution du taux de testostérone circulante serait également évoqué comme cause possible du faible risque de cancer de la prostate dans les populations ayant une alimentation pauvre en graisse et riche en fibres, compte tenu des modifications connues du métabolisme des hormones sexuelles engendrées par ce type de régime³¹.

✓ Graisses :

Un régime riche en graisses animales augmente de façon importante le risque de développer un carcinome prostatique³² : la comparaison des taux de d'incidence du cancer prostatique dans différentes régions du monde avec leurs différents régimes alimentaires le montre clairement³³.

A l'inverse les régimes riches en poissons et fruits de mer semblent avoir un effet protecteur³⁴.

✓ Vitamine D :

Pour une même population ayant les mêmes habitudes alimentaires, le cancer de prostate est plus fréquent vers les Pôles que vers l'Equateur³⁵. Ceci est retrouvé en Europe et aux Etats-Unis où la mortalité par cancer prostatique est inversement proportionnelle à l'exposition solaire.

Connaissant d'une part le rôle de l'exposition aux rayons ultraviolets dans la formation de la vitamine D et d'autre part le ralentissement de la croissance de l'épithélium prostatique provoqué par le vitamine D en laboratoire , la relation entre cancer prostatique et vitamine D semble importante.

2. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DE PROSTATE :

2.1. Notion de lésions précancéreuses (PIN) :

Les lésions de Néoplasie Intra-épithéliales Prostatique (PIN) sont le stade pré-invasif du cancer de la prostate.

La prévalence des lésions de PIN augmente avec l'âge et précède l'apparition du cancer de 5 ans. Toutefois, si le PIN de haut grade est le précurseur d'un grand nombre de cancers invasifs, il ne semble pas s'agir d'une étape obligatoire de la cancérisation ³⁶.

Les lésions de type PIN sont caractérisées, histologiquement, par une prolifération des cellules épithéliales bordant les canaux et les acini prostatiques. Ces cellules présentent des anomalies cytonucléaires, mais ont conservé une architecture normale.

Ces lésions ont été décrites initialement en 1986 par Mac Neal et Bostwick ³⁷ sous le terme de Dysplasie Intra-Canalaire (DIC) et subdivisées en trois grades (grades 1, 2, 3). Le terme de DIC a été progressivement remplacé par le terme de PIN proposé par Bostwick et Brawer ³⁸. La subdivision en trois grades est remplacée par une subdivision en deux grades qu'il faut retenir:

✓ PIN de bas grade (correspondant aux DIC de grade 1) :

Les PIN de bas grade sont de diagnostic incertain, difficiles à différencier des lésions bénignes. Les discordances observées dans les études comportant plusieurs observateurs sont trop nombreuses, et il est donc recommandé de ne pas les mentionner sur les comptes rendus anatomopathologiques.

✓ PIN de haut grade (correspondant aux DIC de grades 2 et 3) :

Caractérisées par des atypies cytonucléaires comparables à celles d'un cancer infiltrant de grade 3 de Gleason, leur diagnostic est bien reproductible et leur présence doit être précisée sur les comptes rendus anatomopathologiques.

Les lésions PIN ont une importance clinique seulement lorsqu'elles sont retrouvées de façon isolées (sans cancer invasif associé) sur des biopsies prostatiques. Cette importance est basée sur un risque élevé de cancer invasif associé dans la glande prostatique bien que non présent sur les biopsies, le plus souvent retrouvé à proximité de la zone montrant des lésions de PIN ou au moins du même côté que la lésion de PIN de haut grade. La fréquence de la mise en évidence de cancer invasif sur nouvelles biopsies après PIN de haut grade sur une première série de biopsies varie de 22 à 100% selon les séries ³⁹⁻⁴⁹. Ce risque est d'autant plus élevé que la lésion est de haut grade, que la suspicion clinique (toucher rectal), biologique (PSA) et que l'âge sont élevés. Ainsi, l'identification de PIN de haut grade sur des biopsies diagnostiques ne doit pas entraîner de décision thérapeutique à elle seule. Par contre, elle impose, pour le pathologiste, l'examen en coupes sériées de tout son matériel biopsique à la recherche d'un foyer micro-invasif passé inaperçu et, pour l'urologue, la réalisation de nouvelles biopsies prostatiques dans les trois mois.

Au total, les SOR ³⁶ définissent 3 standards concernant les PIN :

- Seules les PIN de haut grade doivent être signalés sur les comptes rendus histologiques de biopsies.
- L'identification de PIN de haut grade ne doit pas entraîner de décision thérapeutique à elle seule.
- La découverte de PIN de haut grade sur des biopsies doit conduire à la réalisation d'une nouvelle série de biopsies dans les trois mois.

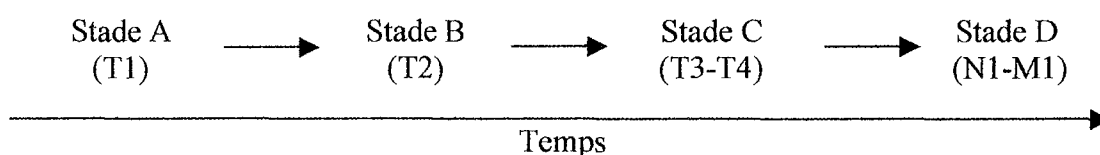
2.2. Cancers latents et cancers cliniques :

La progression n'est pas inévitable durant la vie d'un patient chez lequel il existe une évidence histologique de la maladie. Si, sur les données autopsiques et sur l'analyse des pièces de prostatectomie, il apparaît que 30 à 40% des hommes de plus de 50 ans pourraient être porteurs d'un cancer latent de la prostate, il semble que seuls 8% deviennent « cliniquement significatifs » et moins de 5% ont une probabilité d'en décéder^{50,51}. La fréquence des cancers histologiques cliniquement inexpressifs et découverts sur pièces autopsiques est donc très supérieure à celle des cancers diagnostiqués du vivant d'un homme ou responsables du décès de celui-ci. Il est évident que la plupart des cancers histologiques ne progressent pas jusqu'à l'expression clinique durant la vie de l'hôte. Toutefois le concept de cancer non évolutif n'est pas confirmé et ces cancers latents, retrouvés sur autopsies ont les mêmes caractéristiques cytologiques et architecturales que le cancers cliniquement expressifs.⁵²⁻⁵⁴ Ainsi, Mc Neal⁵⁴, comparant les caractéristiques histologiques de deux séries de cancers (une série de 100 cancers « latents » obtenue à partir de 436 autopsies et une série de 38 cancers « cliniques » obtenue chez des patients ayant subi une prostatectomie) suggère qu'il s'agit en fait d'une seule et même maladie, présentant les mêmes caractéristiques d'évolutivité et comportant une histoire naturelle longue et prévisible sur la base de l'étude minutieuse de ses facteurs histopronostiques.

En fait, le concept retenu est celui d'une évolution par paliers, dans laquelle les cancers latents ont progressé à travers certaines mais pas toutes les étapes qui conduisent à l'expression clinique de la maladie.⁵⁰

2.3. Progression par stades :

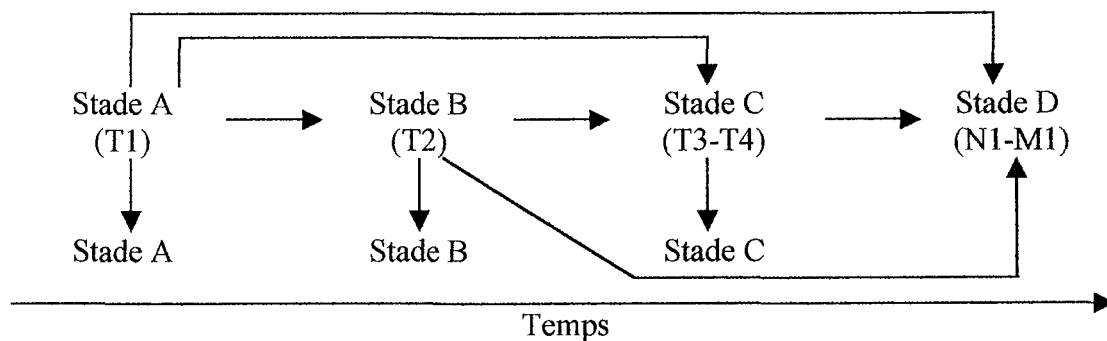
Withemore⁵⁵ a souligné le caractère trop simpliste d'un schéma de développement naturel du cancer de prostate reposant sur une évolution progressive et continue d'un stade à l'autre.



En fait, la progression des stades apparaît beaucoup plus complexe, certaines étapes pouvant ne pas survenir, soit que la maladie s'arrête à un stade donné, soit qu'elle passe sans transition observable d'un stade de début vers une tumeur agressive et rapidement progressive.

Ainsi, notamment, Withemore observe que la prévalence des stades A est bien supérieure à la mortalité du cancer de prostate. En conséquence, bien qu'il soit logique de penser que les stades A soient à l'origine des cancers cliniquement apparents, il est également évident que la plupart des stades A ne s'exprimeront jamais cliniquement. Par ailleurs, les études autopsiques ont amené la preuve que tous les stades A n'étaient pas de jeunes cancers inoffensifs. Ainsi, Scott et al.⁵⁶ ont souligné la capacité pour une tumeur cliniquement inapparente de traverser la capsule, ce qui se traduit par l'existence de patients présentant une maladie métastatique alors que leur cancer est localement inapparent. Withemore conclut que des tumeurs de stade A de haut grade peuvent avoir un comportement agressif.

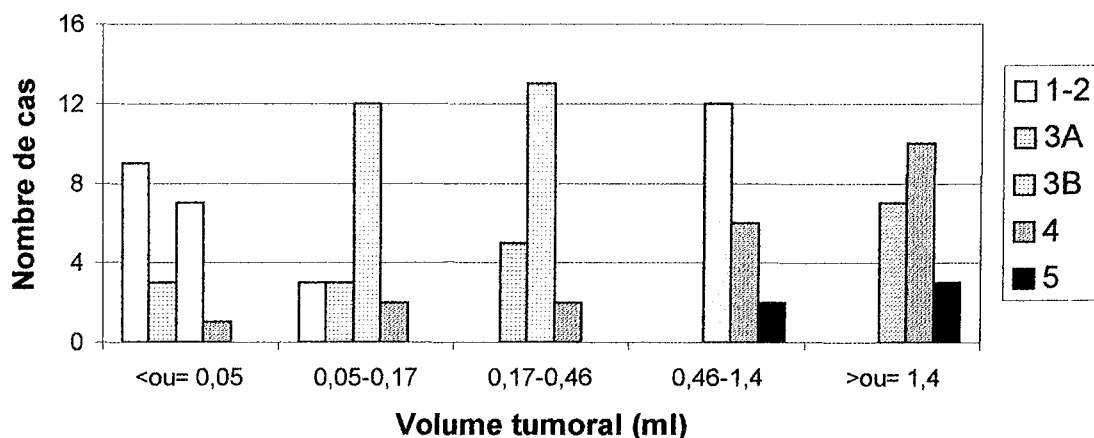
Au final, Whittemore propose un schéma de progression des stades tumoraux plus complexe mais plus proche des observations cliniques:



2.4. Evolution parallèle du Grade et du Volume tumoral :

Une notion semble se dégager de toutes les études⁵⁷ : l'agressivité tumorale liée au volume de la tumeur et celle liée au grade (indifférenciation) ont des évolutions parallèles et s'aggravent avec le temps. On ne rencontre pas de petite tumeur de haut grade ou de grosse tumeur de bas grade. Mc Neal en fait la preuve par l'étude de la distribution du grade de Gleason en fonction du volume tumoral sur une série de 100 cancers de prostates obtenus à partir de 436 autopsies. Les prostates sont regroupées en 5 groupes de volume croissant (20 cas par groupe). La répartition du grade de Gleason est étudiée dans chacun de ces groupes (les grades 1 et 2 de Gleason réunis ensemble, le grade 3 est divisé en 2 sous-groupes selon la taille des glandes à l'intérieur de la prostate : grade 3A pour des glandes de grande taille, grade 3B pour des glandes de petite taille). On observe une tendance significative ($p < 0.001$) à la perte progressive de différenciation avec l'augmentation de volume du cancer. Comme le montre le schéma suivant, les grades 4 ou 5 sont prédominants dans les groupes à volume élevé. Au contraire, les grades 1 ou 2 n'existent que pour les petits volumes

Distribution du grade de Gleason en fonction du volume de la tumeur, d'après Mac Neal



2.5. Evolution des cancers non traités :

Seule l'étude du devenir des cancers initialement non traités à visée curative permet de comprendre l'histoire naturelle des cancers de la prostate.

Plusieurs études publiées sur les 10 dernières années ont eu cet objectif.

– L'étude d'Albertsen ⁵⁸ :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée aux Etats-Unis à partir de l'analyse des données du registre des cancers du Connecticut. Les auteurs ont analysé le devenir au long cours de 451 patients atteints, entre 1971 et 1976, d'un cancer de prostate localisé et non traité à visée curative (ni radiothérapie, ni chirurgie). Deux cent deux patients ont débuté une hormonothérapie immédiatement après le diagnostic. Les 249 restants ont reçu un traitement hormonal différé (au moins 3 mois après le diagnostic).

La moyenne d'âge au diagnostic était de 70.9 ans (65-75 ans).

Après un suivi moyen de 15.5 ans, 91% des patients sont décédés, 34% sont morts spécifiquement de leur cancer.

Le score de Gleason apparaît être un puissant facteur prédictif de survie spécifique. Ainsi, la mortalité spécifique à 10 ans est de 46% pour les tumeurs peu différenciées (Gleason 8-10), 24% pour les tumeurs moyennement différenciées (Gleason 5-7), et 9% pour les tumeurs bien différenciées (Gleason 2-4).

Les auteurs établissent, pour la population étudiée, des courbes de survie globale stratifiées en fonction de différents paramètres étudiés. Ainsi, ils établissent des courbes de survie en fonction des valeurs croissantes du score de Gleason, en fonction du nombre croissant de co-morbidités (index de « co-existent disease » estimé rétrospectivement sur dossiers) , en fonction du stade clinique, de l'âge, de la race, etc... Ces courbes sont comparées à la courbe de survie de la population masculine générale (issue des tables des taux de survie de la population générale ajustée à l'âge du Connecticut de 1986). Il apparaît que le score de Gleason est le principal facteur prédictif de survie globale. Lorsque le score de Gleason est supérieur à 4, il apparaît une différence significative de survie de la cohorte par rapport à celle de la population générale avec une perte médiane de durée de survie de 5 ans. Par contre, les auteurs soulignent que les hommes, de 65 à 75 ans (âges extrêmes dans cette étude), chez lesquels est fait le diagnostic de cancer localisé de la prostate de bas grade (Gleason 2 à 4) et qui ne bénéficient pas d'un traitement médical, n'ont pas de perte d'espérance de vie par rapport à la population générale. L'autre puissant facteur prédictif de survie globale est l'index de co-morbidité. Tous les hommes avec un index de co-morbidité élevé sont décédés dans les dix ans après le diagnostic, alors que les hommes avec un index de co-morbidité de 0 ont eu une espérance de vie, estimée en fonction de l'âge, supérieure à la population générale.

Ces deux facteurs prédictifs de survie chez les patients non traités sont statistiquement indépendants l'un de l'autre.

- L'étude de Johansson ^{59,60} :

L'équipe du Örebro Medical Center, en Suède, a mené une étude prospective incluant des patients porteurs d'un cancer de prostate tous stades, de 1977 à 1984.

Ainsi, au total, 642 patients ont été inclus. Leur répartition est la suivante :

- ✓ 300 T0-T2, Nx, M0 dont :
 - 223 n'ayant reçu aucun traitement initial et ayant seulement bénéficié d'une surveillance au long cours avec introduction différée d'un traitement hormonal si la maladie progressait.
 - 77 ayant bénéficié d'un traitement initial (Radiothérapie, chirurgie, hormonothérapie)
- ✓ 183 T3-T4, Nx, M0 ayant bénéficié d'une hormonothérapie initiale
- ✓ 159 M1 ayant bénéficié d'une hormonothérapie initiale

L'âge moyen au diagnostic est de 72 ans. Le recul moyen est de 168 mois (14 ans).

Au moment du dernier recueil (1^o sept 1994), parmi les 300 patients avec cancer localisé, les résultats sont les suivants :

Groupes	n	Progression (%)		Décès du au cancer de la prostate (%)
		Locale	Métastatique	
T0-T2, M0	300	27	12	11
Sans traitement initial	223	33	13	11
Avec traitement initial	77	12	10	10

Ainsi, pour les 223 cancers localisés non traités, 74% sont morts au dernier recueil, mais seulement 11% sont morts de leur cancer. La progression locale apparaît non négligeable, 33%, mais la progression métastatique est plus faible, 13%. La différence par rapport aux cancers traités se fait essentiellement en terme de progression locale.

Les taux de survie estimés à 15 ans sont résumés dans le tableau suivant :

Groupes	n	Survie Sans Progression (15 ans) (%)	Survie Globale (15 ans) (%)	Survie Spécifique (15 ans) (%)
T0-T2, M0	300	48.0	19.8	80.9
Sans traitement initial	223	43.4	20.7	80.9
Avec traitement initial	77	65.9	17.0	80.7

Le point fort souligné par les auteurs est l'évolution favorable des cancers localisés sans traitement initial. La survie spécifique à 15 ans, aux alentours de 80%, est la même pour les patients non traités que pour ceux ayant bénéficié d'un traitement initial. Ce travail a été toutefois critiqué pour avoir inclus dans le groupe des tumeurs localisées non traitées beaucoup de patients âgés porteurs de tumeurs de bas grade (66% de grade 1). On observera toutefois que la survie sans progression est significativement plus faible dans le groupe non traité.

Au total, pour les auteurs, la place du traitement radical dans les cancers localisés est limitée et devrait être évaluée dans le cadre d'essais randomisés.

– L'étude d'Adolfsson ^{61,62} :

En Suède, de 1978 à 1982, 122 patients porteurs d'un adénocarcinome de prostate de stade localisé (T1-T2, NX, M0) et de bas grade (bien ou moyennement différenciés) ont été inclus prospectivement dans une étude d'abstention thérapeutique et surveillance avec introduction d'un traitement hormonal différé en cas de progression locale rapide ou de métastases à distance. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans.

Dans un article publié en 1992⁶¹, avec un recul médian de 91 mois (7.5 ans), les auteurs observent 55% de progression locale (passage au stade T3), 14% de progression métastatique, 38% de mortalité globale mais seulement 7% de mortalité due au cancer de la prostate. Le taux de mortalité spécifique est calculé à 1% à 5 ans et 16% à 10 ans. Les auteurs concluent que l'évolution naturelle d'un cancer de la prostate localisé de bas grade se fait vers une progression locale lente mais inexorable, avec une faible probabilité d'évolution métastatique à distance et une plus faible probabilité de décès dû au cancer (dans le cadre, toutefois, d'une surveillance rapprochée avec traitement différé en cas d'évolution). Le risque de mourir d'une maladie intercurrente semble considérablement supérieur à celui de mourir de son cancer pour cette catégorie de patients.

Des résultats actualisés de cette même étude ont été publiés plus récemment ⁶² avec un recul moyen de 170 mois (14 ans). Tous les patients (sauf 1) ont un recul minimal de 10 ans. La survie globale actuarielle à 10 ans est de 52% mais la survie spécifique actuarielle à 10 ans est de 90%. Les projections au-delà de 10 ans sont faites sur la base de l'étude des courbes de survie. Ainsi, la survie globale à 15 ans est évaluée à 24% et la survie spécifique à 15 ans est évaluée à 62%. La proportion de patients mourant de leur cancer de prostate semble donc augmenter lorsque le recul dépasse 10 ans. Les auteurs concluent que, sur la base de leur étude (avec des données complètes à 10 ans), le traitement différé est une option validée pour les patients porteurs d'un cancer localisé de bas grade et possédant une espérance de vie inférieure ou égale à 10 ans. Au-delà de 10 ans, les données ne sont pas complètes et les conclusions sont donc plus spéculatives. Toutefois, les résultats semblent montrer une inflexion de la survie spécifique au-delà de 10 ans de recul. En conséquence, les traitements locaux à visée curative gardent leur place dans la prise en charge des patients porteurs d'un cancer localisé de bas grade mais dont l'espérance de vie dépasse 10 ans.

– L'étude de Chodak ⁶³ :

Il s'agit d'une méta-analyse américaine. Les auteurs ont recueilli les données de 6 études non randomisées, étudiant le devenir de patients atteints d'un cancer de la prostate localisé non métastatique et n'ayant bénéficié d'aucun traitement curatif initial mais soumis à une surveillance avec traitement hormonal différé en cas d'évolution tumorale. Au total, les informations concernant 828 patients ont été obtenues.

L'âge moyen au diagnostic est de 69.6 ans. La durée moyenne de suivi est de 79.5 mois (6 ans et demi).

En analyse multivariée, la différenciation tumorale apparaît être le principal facteur prédictif de décès par cancer et de développement de métastases.

Ainsi, la survie spécifique à 10 ans est la même pour les tumeurs bien ou moyennement différenciées. Elle est bonne, s'élevant à 87%. Par contre, elle s'effondre à 34% pour les tumeurs peu différenciées. Le risque relatif de décès par cancer est de 10.04 pour les tumeurs peu différenciées versus les tumeurs bien ou moyennement différenciées.

Le taux d'apparition de métastases diffère significativement entre les trois groupes de différenciation tumorale : la survie sans métastase à 10 ans pour les tumeurs bien, moyennement et peu différenciées est de 81%, 58% et 26% respectivement.

Le délai médian entre la détection d'une métastase et le décès par le cancer est de 36 mois.

Les auteurs comparent leurs résultats avec ceux obtenus par traitement curatif initial (chirurgie, radiothérapie) et concluent que la stratégie du traitement conservateur avec surveillance et hormonothérapie différée est une option valide pour les patients porteurs d'un cancer localisé bien ou moyennement différencié surtout si leur espérance de vie est $\leq$ à 10 ans. Toutefois, pour les patients dont l'espérance de vie dépasse 10 ans, cette stratégie attentiste semble associée à une probabilité plus grande de vivre avec des métastases ou de mourir de son cancer. Le traitement curatif reste d'actualité pour cette catégorie de patients.

Enfin, les auteurs soulignent les médiocres résultats obtenus, quelle que soit l'option thérapeutique (surveillance, traitement curatif d'emblée), pour les cancers localisés peu différenciés. Ils soulignent la nécessité de trouver de nouvelles stratégies pour ces tumeurs.

– L'étude de Withmore ⁶⁴:

Etude rétrospective menée au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, New York).

De 1949 à 1986, 4000 patients avec un cancer de la prostate ont été enregistrés. Une sélection de 75 patients avec un stade clinique B a été revue. Aucun de ces 75 patients n'a reçu de traitement curatif au moment du diagnostic, ni pendant au moins la première année qui a suivi. Un traitement palliatif différé (hormonothérapie, résection transurétrale) était introduit en cas d'évolution tumorale. A noter, 5 patients qui ont bénéficié d'un traitement différé à visée curative par curiethérapie.

L'âge moyen au moment du diagnostic variait en fonction du stade (B1-B3) de 65.7 à 69.1 ans.

La durée moyenne de suivi est longue, variant en fonction du stade de 108 (9 ans) à 133 mois (11 ans).

Les tumeurs étaient principalement bien ou moyennement différenciées (86% de grades 1 ou 2).

Les résultats sont rapportés séparément en fonction des stades cliniques (B1, B2, B3).

Un élément particulièrement intéressant qui ressort de cette étude est qu'en cas de progression tumorale, elle est dans la majorité des cas locale avant d'être métastatique. Ainsi parmi les patients qui ont progressé, 95% des B1, 90% des B2, et 100% des B3 ont progressé localement avant toute progression métastatique.

La progression locale, quoiqu'inexorable au long cours, apparaît lente et peu responsable de manifestations obstructives. Ainsi, seulement 24% des B1, 35% des B2 et 33% des B3 ont subi une résection transurétrale pour l'apparition de symptômes obstructifs, avec un délai médian de 183 mois pour les B2 et 129 mois pour les B3 (donnée non disponible pour les B1).

La progression métastatique est beaucoup moins systématique, même au long cours, avec semble-t-il une relation entre le volume tumoral et la fréquence ainsi que la rapidité d'apparition des métastases.

La survie spécifique est bonne de 100%, 92% et 85% à 5, 10 et 15 ans respectivement.

Les auteurs concluent qu'une abstention-surveillance aboutit à une progression locale certaine mais lente et peu symptomatique et à une progression métastatique plus rare. L'introduction d'un traitement palliatif différé assure une bonne survie.

– L'étude de Borre⁶⁵ :

Etude rétrospective menée au Danemark.

Les auteurs ont étudié de façon rétrospective l'histoire naturelle de 719 cancers de la prostate, tous stades confondus, n'ayant bénéficié d'aucun traitement curatif pour la presque totalité d'entre eux (98%). Sur l'ensemble des 719 patients, 69% ont, au moment du diagnostic, un cancer localement avancé (T>2) et/ou disséminé (M1), 31% ont un cancer localisé non métastatique (T1-T2, Nx, M0), 50% ont des tumeurs moyennement ou peu différenciées.

L'âge médian au diagnostic est de 75 ans. Le suivi médian est de 15 ans.

Globalement, les auteurs soulignent les très mauvais résultats de cette attitude attentiste en terme de mortalité liée au cancer puisque, au total, à la fin du recueil, 62% des patients sont morts de leur cancer. Les survies spécifiques à 5 et 10 ans sont respectivement de 38 et 17%.

Il existe des différences significatives en terme de survie globale et survie spécifique en fonction du stade (T et M) et du grade. Ainsi, l'évolution est statistiquement moins défavorable pour les cancers confinés à la prostate (T1-T2, M0) et bien différenciés (grade 1).

Groupe	Survie spécifique (%)	
	5 ans	10 ans
Classification T		
T1a	84	74
T1b	60	29
T2	47	12
> T2	20	4
Classification M		
M0	60	32
M1	16	2
T1-2, M0		
Oui (n=208)	71	42
Non	20	4
Grade		
1	65	42
2	42	12
3	21	8

Toutefois, les auteurs soulignent que même le sous-groupe des patients porteurs d'une petite tumeur confinée à la prostate sont à risque non négligeable de mourir de leur cancer (42% de survie spécifique à 10 ans), surtout si leur espérance de vie est élevée (>10 ans).

Au total :

Les résultats, issus de ces études, concernant les cancers localisés, non traités initialement, peuvent être synthétisés dans le tableau suivant :

Etudes	Suivi (moyenne)	% Progression locale	% Progression métastatique	Survie spécifique
Albertsen ⁵⁸ USA 1971-76 Rétrospectif n=451 Tous grades	15.5 ans	Absence de données	Absence de données	A 10 ans: – Gleason 2-4 : 91 % – Gleason 5-7 : 76 % – Gleason 8-10 : 54 %
Johansson ⁶⁰ Suède 1977-84 Prospectif n=223 Bas grades surtout	14 ans	Dernier recueil : 33 %	Dernier recueil : 13 %	Dernier recueil : 89 %
Adolfsson ^{61,62} Suède 1978-82 Prospectif n=122 Bas grades	7 ans ½ et 14 ans	Dernier recueil (suivi moyen de 7 ans ½) : 55 %	Dernier recueil (suivi moyen de 7 ans ½) : 14 %	A 10 ans : 90% A 15 ans : 62%
Chodak ⁶³ USA Méta- analyse Rétrospectif n=828 Tous grades	6 ans ½	Absence de données	A 10 ans : – Bien différencié : 19 % – Moyennement différencié : 42 % – Peu différencié : 74 %	A 10 ans : – Bien différencié : 87 % – Moyennement différencié : 87 % – Peu différencié : 34%
Withmore ⁶⁴ USA 1949-86 Rétrospectif n=75 Bas grades	9 à 11 ans	Absence de données	Absence de données	A 5 ans : 75/75 = 100 % A 10 ans : 69/75 = 92 % A 15 ans : 64/75 = 85 %
Borre ⁶⁵ Danemark 1979-83 Rétrospectif n=208 (208/719) Tous grades	15 ans (médian)	Absence de données	Absence de données	A 5 ans : 71 % A 10 ans : 42 %

3. FACTEURS PRONOSTIQUES :

On peut distinguer :

– **Les facteurs pronostiques obtenus avant traitement :**

Il s'agit d'une part de l'évaluation de l'extension tumorale (toucher rectal aidé par l'étude des biopsies prostatiques, imagerie, voir curage ganglionnaire) et d'autre part du taux sérique du PSA.

Ils sont prédictifs de l'extension réelle de la tumeur telle qu'on pourrait l'observer sur pièce opératoire après prostatectomie et curage et, de ce fait, sont également prédictifs de la réponse au traitement. Ils servent d'aide à la décision thérapeutique.

– **Les facteurs pronostiques obtenus après traitement :**

Ils sont obtenus par l'étude histologique de la pièce de prostatectomie radicale.

Ils permettent d'évaluer le risque évolutif après traitement et donc d'envisager des compléments thérapeutiques (irradiation pour marges positives) et d'informer le patient de façon objective. Ils ne sont pas brièvement abordés dans le chapitre « Résultats carcinologiques de la prostatectomie radicale »).

3.1. Facteurs pronostiques pré-thérapeutiques :

3.1.1. Extension tumorale (T, N et Vésicules) :

3.1.1.1. Le stade tumoral T (classification TNM 1997 voir annexe n° 3) :

Les pronostics sont de plus en plus défavorables de T1 à T4.

– **Stades T1-T2 :**

Les études de l'évolution spontanée des tumeurs localisées non traitées (cf. chapitre « Histoire naturelle du cancer de la prostate ») retrouvent des taux de survie spécifique très bons, surtout si l'on considère les tumeurs bien différenciées (survie spécifique à 10 ans autour de 90% pour les tumeurs les mieux différenciées).

Correspondance anatomo-clinique des stades T1 cliniques ³⁶:

Stade T1a :

sont bien différenciées, en majorité intracapsulaire, sans atteinte ganglionnaire

Stade T1b :

sont moins bien différenciées et peuvent franchir la capsule

Stade T1c :

sont intracapsulaires dans 51 à 79% des cas selon les études, l'atteinte des vésicules séminales est inférieure à 10% des cas, l'envahissement ganglionnaire est de l'ordre de 1 à 4%

Correspondance anatomoclinique des stades T2 cliniques :

Corrélations anatomo-cliniques au stade B, d'après Catalana ⁶⁶

Stade	Extension locale (%)	Métastases ganglionnaires pelviennes (‰)
B1 (T2a)	17	18
B2 (T2b)	39	35

Corrélations anatomo-cliniques selon T, d'après Stamey⁶⁷

	Vol Tumoral (ng/ml) (valeur médiane)	% grade 4/5 (valeur médiane)	Taux de pénétration capsulaire (%)
T1c	2.4	10	30
T2a (1/2 lobe)	1.8		
T2a (1 lobe)	4.1	25	61
T2b	5.5		

– Stades T3-T4 :

L'envahissement de la capsule, au cours de l'évolution de la tumeur, semble être un tournant dans l'histoire naturelle du cancer de la prostate⁵⁷. A partir de ce stade, la probabilité d'atteinte ganglionnaire, dont on connaît la valeur hautement péjorative en terme d'évolution métastatique et de survie, devient très importante³⁶.

% de métastases ganglionnaires pelviennes (obtenu par curage) en fonction du grade pour les stades C cliniques, d'après Donohue⁶⁸

Tumeurs bien différenciées	Tumeurs moyennement différenciées	Tumeurs indifférenciées
18 %	42 %	68 %

– Les limites de la clinique :

Il faut toutefois souligner les limites de l'évaluation clinique du stade T. Plusieurs auteurs, après analyse de la corrélation anatomo-clinique, ont démontré la sous-stadification clinique. Ainsi, un stade cliniquement localisé peut, en fait, franchir la capsule dans un nombre non négligeable de fois^{36,57}.

Pour Bostwick⁶⁹, 59% des T2 sont en fait pT3 après prostatectomie alors que seulement 5% des T3 sont pT2. L'erreur se fait plus dans le sens d'une sous-stadification que d'une surestimation.

Pour Catalona⁶⁶, 14%, 23% et 53% des stades B (=T2, TNM 1997) respectivement bien, moyennement et peu différenciés sont en fait des stades C (=T3-T4, TNM 1997) ou D1 (=N1, TNM 1997) après prostatectomie.

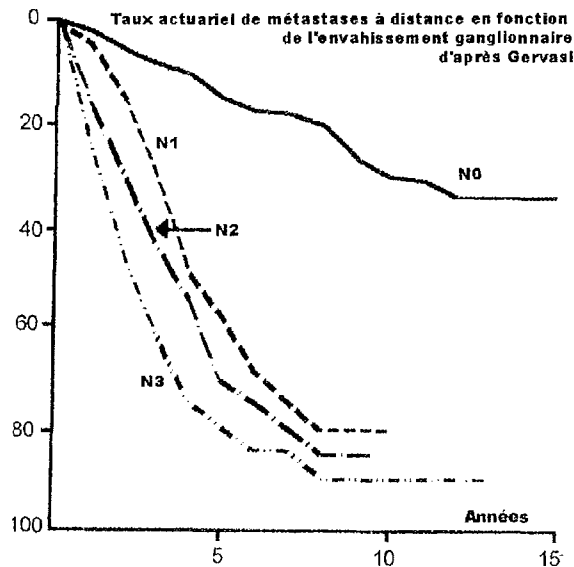
Du fait de la faible sensibilité du toucher rectal on cherche à en améliorer les performances par l'analyse des biopsies.

3.1.1.2. L'envahissement ganglionnaire N (classification TNM 1997 voir annexe n° 3) :

Il s'agit d'un facteur pronostique primordial puisque ce stade évolutif correspond à une maladie potentiellement généralisée.

Kupelian et al.⁷⁰, reprenant 423 cancers de la prostate, stades T1-T2, traités à visée curative par prostatectomie radicale, entre 1987 et 1993, retrouve l'envahissement ganglionnaire comme facteur prédictif de progression métastatique à distance. La survie sans métastase à distance à 5 ans est de 94% pour les N- versus 67% pour les N+ (p<0.001).

Gervasi et al.⁷¹, après le suivi prospectif de 511 patients traités par lymphadénectomie bilatérale et radiothérapie externe, constate une probabilité de métastases à 10 ans et une probabilité de décès par cancer à 10 ans très supérieure dans le groupe des patients N+ par rapport aux patients N0 (probabilité de métastases : 83 (+/-7) % vs 31 (+/-7) % ; probabilité de décès par cancer : 57 (+/-11) % vs 17 (+/-6) %). Dans cette étude, il apparaît que quel que soit le nombre de cellules malignes dans les lymphatiques, le pronostic garde toujours la même sévérité (qu'il y ait un seul ganglion envahi microscopiquement (N1), plusieurs ganglions microscopiques (N2) ou même un envahissement macroscopique (N3)).



Dans le même ordre d'idée, dans une étude plus récente, Sgrignoli et al.⁷² ont étudié 113 cancers de prostates stade D1 (métastases ganglionnaires pelviennes) traités à visée palliative dans le but d'augmenter la durée de contrôle local par prostatectomie radicale entre 1974 et 1991. La probabilité de progression métastatique à distance n'est pas indépendamment corrélée à la taille, ni au nombre, ni au caractère bilatéral des métastases ganglionnaires.

A l'inverse, pour d'autres auteurs^{73,74}, le degré d'envahissement ganglionnaire a une signification pronostique et un traitement local reste indiqué pour des atteintes ganglionnaires minimales.

3.1.1.3. L'envahissement des vésicules séminales :

L'atteinte des vésicules est reconnue comme un facteur péjoratif par de nombreux auteurs en terme de probabilité de métastases ganglionnaires⁷⁵ et de survie sans récurrence biologique ou clinique après traitement à visée curative⁷⁶⁻⁷⁸.

Par ailleurs, Epstein⁷⁹ montre, lorsqu'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire, que c'est l'envahissement de la paroi musculaire propre de la vésicule qui est facteur péjoratif plus que l'atteinte périvésiculaire. Ainsi, l'envahissement des vésicules séminales, correspondant au stade T3b, doit être défini comme l'infiltration microscopique de la musculature de ces structures et ne doit pas être confondu avec l'invasion du tissu adipeux périséminal définissant un stade T3a.

Pour Ohori⁸⁰, le mécanisme d'invasion des vésicules séminales aurait un rôle pronostique. Ainsi, l'extension tumorale en dehors de la prostate à travers la capsule puis dans la vésicule est associée à un risque significativement plus élevé de métastases ganglionnaires que l'extension directe le long des canaux éjaculateurs ou que la présence d'embolies tumorales intraséminales non en continuité avec la tumeur primitive.

Pour Debras⁸¹, le degré d'invasion des vésicules séminales joue un rôle pronostique. Ainsi, les patients dont l'invasion se limite à la partie proximale des vésicules séminales ont un risque de récurrence biologique, après prostatectomie radicale, significativement plus faible que les patients dont l'atteinte tumorale s'étend jusqu'à la partie libre des vésicules.

3.1.2. Eléments apportés par l'étude des biopsies prostatiques :

3.1.2.1. Modalités (Biopsies prostatiques systématisées échoguidées):

Les recommandations concernant les prélèvements prostatiques rentrent dans la démarche du contrôle de qualité. Ces recommandations ont été éditées en France par les membres des différents sous-comités de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie ⁸² et s'inspirent largement des recommandations éditées par l'« Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology » (ADASP) ⁸³.

Les biopsies sont réalisées en ambulatoire, sous guidage échographique, sans anesthésie, après préparation rectale et antibioprophylaxie chez des patients présentant un nodule prostatique associé ou non à une élévation du taux de PSA.

La technique de référence est celle décrite par Hodge en 1989 ⁸⁴. Trois à cinq biopsies étagées, intéressant chaque côté de la prostate, sont effectuées de la base vers l'apex, intéressant préférentiellement la zone périphérique (zone prostatique à haute incidence de cancer). On prélèvera trois biopsies étagées de chaque lobe distantes de 1 cm. Des prélèvements supplémentaires sur la ou les zones hypoéchogènes suspectes sont effectués. Des biopsies supplémentaires intéressant les vésicules séminales ou la zone de transition sont également effectuées de plus en plus souvent. La partie profonde de la carotte biopsique peut être préalablement marquée à l'encre de Chine, permettant de s'assurer de l'intégrité du prélèvement. La fixation doit être immédiate dans le formol à 10% ou le liquide de Bouin. Les prélèvements biopsiques sont clairement identifiés à raison d'un prélèvement par flacon avec identification précise du lieu de prélèvement (base, milieu, apex, côté droit ou gauche...) permettant une véritable cartographie prostatique. Ils sont adressés au service d'anatomopathologie accompagnés de renseignements cliniques (symptomatologie, données du toucher rectal, données échographiques, taux sérique des PSA). L'étude histologique se fait après inclusion dans la paraffine et coupes à 5 microns avec colorations usuelles.

3.1.2.2. Résultats des biopsies :

Le but du pathologiste, dans la phase pré-thérapeutique, c'est à dire sur biopsies, est d'une part d'affirmer la malignité et d'autre part d'aider le clinicien dans le choix de la thérapeutique adaptée en apportant des critères histopronostiques pour la stadification la plus précise possible de la tumeur (extension mais aussi agressivité).

3.1.2.2.1. Etude de l'agressivité tumorale (le score de Gleason) :

Elle est obtenue par l'établissement du grade et du score de Gleason.

– Définition du score de Gleason :

Le Grade de Gleason repose uniquement sur des critères architecturaux définis à faible grossissement, sans tenir compte des atypies cytologiques.

Il existe 5 grades de différenciation croissante allant du carcinome bien différencié de grade 1 au carcinome indifférencié de grade 5.

Explication du Grade de Gleason⁸⁵

Grade	1	Prolifération monotone de glandes simples arrondies étroitement regroupées Nodules arrondis bien limités à bords bien dessinés
Grade	2	Glandes simples arrondies plus dispersées séparées par une bande de stroma Masses vaguement arrondies au bords mal définis
Grade	3A	Glandes simples de taille moyenne, de forme, de taille et d'espacement irréguliers Masses irrégulières aux bords déchiquetés
	3B	Glandes simples de très petite taille, de forme, de taille et d'espacement irréguliers Masses irrégulières et déchiquetées
	3C	Massifs épithéliaux cribriformes ou papillaires à bords réguliers Zones irrégulières constituées de cylindres et de massifs arrondis
Grade	4A	Massifs épithéliaux de glandes fusionnées Massifs et cordons irréguliers de glandes fusionnées
	4B	Présence de cellules claires Aspect « d'hypernéphrome »
Grade	5A	Massifs arrondis papillaires ou cribriformes avec nécrose centrale Cylindres et massifs arrondis dispersés de façon variable et nécrosés « comédocarcinome »
	5B	Carcinomes anaplasiques Massifs très irréguliers

Le système de Gleason repose sur le fait que toute tumeur prostatique présente un ou plusieurs de ces cinq grades.

La classification retient les deux grades les plus largement représentés dans la tumeur et le score de Gleason correspond à la somme de ces deux grades. Ainsi, ce score tient en compte l'hétérogénéité des tumeurs prostatiques.

Quand la tumeur est homogène et qu'il n'y a qu'un seul grade représenté, le score est obtenu en doublant le grade.

Les recommandations de l'A.D.A.S.P⁸³ ont modifié la prise en compte des deux territoires les plus représentés. Lorsqu'il existe plus de 2 grades, on doit prendre en compte le plus haut grade et le grade le plus largement représenté. Par exemple s'il existe 60% de grade 3, 30% de grade 1 et 10% de grade 4, le score sera de 3+4=7 et non pas de 3+1=4.

Il existe un score de Gleason modifié (Stanford modified Gleason scale) qui ne tient compte que de la proportion de tumeur peu différenciée. Il est défini par le pourcentage de tumeur occupée par les grades 4 et 5 de Gleason. Ce score modifié est retrouvé comme hautement prédictif de récurrence biologique après prostatectomie radicale par Stamey et al⁸⁶ alors que le score de Gleason traditionnel ne serait pas un facteur prédictif indépendant de récurrence dans cette étude.

– Valeur histo-pronostique du score de Gleason :

Le système de Gleason est un puissant élément de pronostic du carcinome prostatique.

Plusieurs études retrouvent le score de Gleason comme facteur prédictif indépendant de récurrence.

Ainsi, Epstein et al.⁸⁷ ont étudié 721 patients avec un cancer localisé à la prostate, tous traités par prostatectomie radicale exclusive. Seuls les 617 patients sans atteinte des vésicules séminales et sans métastase ganglionnaire ont été retenus. En effet de telles constatations histologiques sont, à elles seules, trop fortement prédictives de rechute pour espérer améliorer l'évaluation du risque de récurrence par d'autres facteurs histopronostiques. En analyse multivariée le score de Gleason est retrouvé comme facteur hautement prédictif de récurrence ($p < 0.0001$). La probabilité de survie sans progression à 10 ans est calculée à 96% pour les patients avec un score de Gleason de 2 à 4 versus 35% pour les patients avec score de 8 ou 9. Deux autres facteurs histologiques ont été retrouvés prédictifs de récurrence (l'infiltration capsulaire, la marge chirurgicale positive), mais ces facteurs perdent leur valeur prédictive pour les patients avec un score de Gleason de 2 à 4 ou de 8 à 9 alors que pour les patients avec un score de Gleason de 5 à 7, ces facteurs histologiques permettent d'améliorer l'évaluation de la probabilité de récurrence.

Mc Neal et al.⁸⁸ retrouvent, après analyse de 209 patients traités par prostatectomie exclusive, une valeur pronostique en terme de risque de métastase ganglionnaire, de la présence de grade 4 ou 5 et de son pourcentage au sein de la tumeur.

Chodak et al.⁶³ ont conduit une méta-analyse intéressante. Ils ont compilé les bases de données de 6 études non randomisées, regroupant ainsi des données individuelles sur 829 patients au total. Tous ces patients étaient porteurs d'un cancer localisé de la prostate et ont bénéficié d'une simple surveillance avec hormonothérapie différée à la progression tumorale. Aucun d'entre eux n'a subi de chirurgie ou de radiothérapie. Les patients étaient regroupés en 3 grades cytologiques définis par une différenciation tumorale décroissante : grade 1 (tumeur bien différenciée à l'examen histologique ou grade de Gleason de 2 à 4) ; grade 2 (tumeur moyennement différenciée à l'examen histologique ou grade de Gleason de 5 à 7) ; grade 3 (tumeur peu différenciée à l'examen histologique ou grade de Gleason de 8 à 10). En analyse multivariée, le grade cytologique 3 a été retrouvé comme étant le facteur le plus significativement péjoratif sur la survie spécifique ($RR=10.04$, c'est-à-dire que le risque de mourir du cancer est 10 fois supérieur chez les hommes avec une tumeur de grade 3 versus grade 1 ou 2). Les patients avec un grade cytologique 3 ont une survie spécifique à 10 ans significativement inférieure à celle des grades 2 ($p < 0.001$) et des grades 1 ($p < 0.001$). Les taux de survie sans métastase à 10 ans sont significativement différents entre les 3 grades ($p < 0.001$ pour la comparaison grade 1 versus grade 2 et grade 2 versus grade 3).

Zagars et al.⁸⁹ ont étudié 648 patients traités par radiothérapie exclusive à visée curative pour cancer localisé de la prostate. Le score de Gleason a été scindé en quatre groupes (2-3, 4-6, 7, 8-10). En analyse univariée et multivariée ce groupement a été retrouvé comme significativement corrélé au taux de survie, au taux de récurrence locale et au taux de métastase à distance. Ainsi, le taux de survie à 10 ans était : grade 2-3 : 64% ; grade 4-6 : 60% ; grade 7 : 46% ; grade 8-10 : 24%. De la même façon, le taux de métastases à distance à 10 ans était : grade 2-3 : 13% ; grade 4-6 : 34% ; grade 7 : 52% ; grade 8-10 : 63%.

Le score de Gleason 7 semble être, pour certains auteurs, une valeur seuil du point de vue pronostic.

Ainsi Paulson et al.⁹⁰ en étudiant 441 patients traités par prostatectomie exclusive, retrouvent un taux de récurrences à 10 ans passant de 23% pour un score < 7 versus 80% pour un score ≥ 7 .

Dans le même ordre d'idée, Epstein et al.⁹¹ ont étudié 185 hommes traités par prostatectomie. Les patients avec atteinte des vésicules séminales ou métastases ganglionnaires ont été exclus. En analyse multivariée, le score de Gleason (≤ 7 ou > 7) apparaît être le facteur pronostique le plus significatif de progression tumorale ($p < 0.0001$).

– Limites du score de Gleason sur biopsies :

Il faut se souvenir que la corrélation du score de Gleason sur biopsies et sur pièce de prostatectomie n'est pas parfaite³⁶. L'étude des biopsies serait à l'origine d'une sous estimation du score de Gleason dans 25% des cas et d'une surestimation dans 15% des cas.

3.1.2.2.2. Etude de l'extension tumorale sur biopsie :

Elle s'effectue en recherchant soit une effraction capsulaire visible sur la biopsie, soit les facteurs prédictifs d'un franchissement capsulaire.

L'extension extracapsulaire, sur biopsie, se définit par la présence de glande tumorale dans le tissu adipeux péri capsulaire, situé à l'extrémité externe de la biopsie.

Les facteurs reconnus sur biopsie comme prédictifs de franchissement capsulaire et donc de dissémination lymphatique et métastatique sont :

- l'envahissement des vésicules séminales.
Pour affirmer une invasion des vésicules séminales, le pathologiste doit reconnaître cette structure avec certitude sur la biopsie.
- l'envahissement des espaces périnerveux.
L'envahissement des espaces périnerveux est considéré comme prédictif de franchissement capsulaire et d'envahissement des vésicules séminales.
- la présence d'un score de Gleason élevé > 7 .
- la présence de tissu tumoral sur plus du tiers de la longueur des biopsies ou sur plus des deux tiers du nombre de biopsies réalisées.

3.1.3. Taux sérique du PSA pré-thérapeutique :

Dans plusieurs séries comportant de nombreux malades, le taux sérique de PSA initial apparaît être un facteur pronostique de première importance dans la prise en charge des tumeurs cliniquement localisées.

La probabilité d'avoir effectivement un cancer confiné à la prostate (pT1-pT2) diminue avec l'augmentation de la concentration sérique du PSA. Ceci est prouvé par les études de correspondance anatomoclinique. Ainsi, Narayan et al.⁹² ont repris les pièces histologiques de 813 patients porteurs d'un cancer cliniquement considéré comme étant localisé à la prostate et traité par prostatectomie radicale. Ils retrouvent, en analyse uni et multivariée, le taux sérique initial du PSA comme facteur prédictif de franchissement capsulaire, d'envahissement des vésicules séminales et d'envahissement ganglionnaire. Le PSA initial est même le principal facteur prédictif d'atteinte des vésicules séminales et d'atteinte ganglionnaire, plus puissant que le stade T biopsique ou que le score de Gleason.

% de patients avec un cancer confiné à la prostate à l'examen final ⁹²	
PSA (ng/ml)	% de patients
0-4	83
4.1-10	67
10.1-15	61
15.1-20	47
>20	30

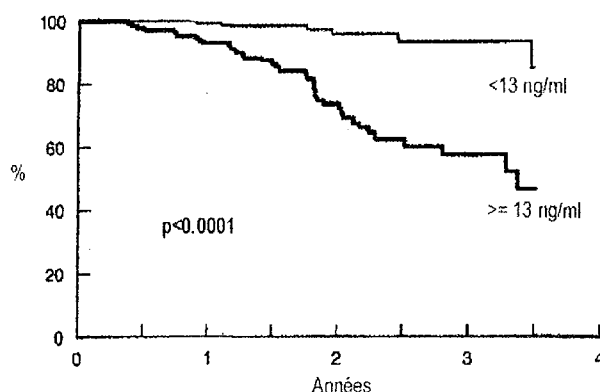
Cookson et al ⁹³, reprenant des tumeurs classées initialement T1c (107) et T2 (300) et traitées par prostatectomie radicale, retrouvent en analyse uni et multivariée, le taux sérique initial du PSA comme facteur hautement prédictif de franchissement capsulaire ou de marge positive à l'analyse finale de la pièce opératoire .

Le taux sérique initial du PSA est également prédictif de la réponse au traitement, qu'il s'agisse de chirurgie ou de radiothérapie en terme de contrôle clinique et biologique.

Kupelian et al. ⁹⁴ suivent le devenir de 337 patients traités par prostatectomie radicale pour cancer T1T2. En analyse uni et multivariée, le taux sérique initial du PSA est hautement prédictif de survie sans rechute biologique et/ou clinique. La survie sans rechute biologique à 5 ans est de 89% pour un PSA ≤ 4 ng/ml versus 27% pour un PSA > 20 ng/ml ($p<0.0001$).

Pisansky et al. ⁹⁵ suivent le devenir de 254 patients traités par radiothérapie externe exclusive pour des cancers T1b-4, N0-X, M0. En analyse uni et multivariée, le taux sérique initial du PSA est prédictif de survie sans rechute biologique et/ou clinique.

Survie sans récurrence biologique et/ou clinique
en fonction du PSA préthérapeutique ⁹⁵



Zagars et al. ⁹⁶ suivent le devenir de 938 patients traités par radiothérapie externe exclusive pour des cancers T1-4, N0-X, M0. En analyse uni et multivariée, le taux sérique initial du PSA est prédictif de survie sans rechute biologique et/ou clinique. Le taux sérique du PSA apparaît même être le plus prédictif des facteurs préthérapeutiques étudiés pour la rechute biologique et la rechute locale. Il est supplanté par le stade T pour la prédiction des rechutes métastatiques.

3.2. Association des facteurs pronostiques pré-thérapeutiques :

Il apparaît à travers la littérature, que l'association de plusieurs facteurs pronostiques préthérapeutiques a une meilleure valeur prédictive du statut histologique final (franchissement capsulaire ou franchissement des vésicules séminales, atteinte ganglionnaire) que l'étude d'un seul facteur.

Une étude majeure fait référence. Partin et al.⁹⁷ ont regroupé les données histologiques concernant un nombre très important (4133) de patients issus de 3 grands centres américains. Tous les patients étaient porteurs d'un cancer de prostate stade clinique T1-3a, N0, M0 et ont bénéficié d'une prostatectomie totale avec lymphadénectomie (à l'exception de 75 patients chez qui une atteinte macroscopique des ganglions a été observée en peropératoire et pour lesquels la chirurgie a été interrompue). Les auteurs ont analysé la valeur prédictive individuelle et collective de 3 facteurs préthérapeutiques déjà reconnus (Taux du PSA préthérapeutique ; Stade clinique T obtenu par résection transurétrale ou biopsies ou toucher rectal selon le mode de révélation de la tumeur ; Score de Gleason obtenu par analyse des biopsies). Ainsi, pour chacun de ces facteurs, les auteurs ont calculé la probabilité que la tumeur entre, après étude histologique finale, dans un des stades pathologiques suivants :

- Tumeur confinée à la prostate (tumeur intraprostatique sans franchissement capsulaire, ni atteinte des vésicules, ni atteinte ganglionnaire)
- Pénétration capsulaire (mise en évidence de tissu tumoral en dehors de la capsule, les vésicules séminales et les ganglions n'étant pas envahis)
- Infiltration des vésicules (si la tumeur envahit la musculature de la paroi d'une ou des deux vésicules, sans atteinte ganglionnaire)
- Infiltration ganglionnaire (si les ganglions pelviens sont envahis)

On observe une relation linéaire entre :

- Le taux de PSA préthérapeutique et la probabilité d'avoir une tumeur confinée
- Le taux de PSA préthérapeutique et la probabilité d'avoir une infiltration ganglionnaire

PSA préthérapeutique (ng/ml)	Tumeur confinée (%)	Infiltration ganglionnaire (%)
0-4.0	64	1
4.1-10	50	3
10.1-20	35	9
20.1-30	18	12
30.1-40	16	23
40.1-50	13	23
>50	9	27

Il apparaît que la combinaison des trois facteurs préthérapeutiques est plus fortement prédictive du statut pathologique final que n'importe lequel de ces facteurs pris indépendamment.

A partir d'un échantillon de 1000 patients issus de la cohorte initiale, les auteurs ont établi des tables indiquant la probabilité (et l'intervalle de confiance à 95%) d'appartenir à chacun des stades pathologiques définis ci-dessus. La validité de ces tables a été vérifiée en l'appliquant à un autre échantillon de 1000 patients également issus de la cohorte initiale et en vérifiant la concordance entre les probabilités calculées à partir des tables et les constatations histologiques effectives.

Aujourd'hui, les tables de Partin constituent un outil indispensable dans l'analyse préthérapeutique des cancers localisés de la prostate et doivent aider à la décision thérapeutique.

D'autres auteurs ont souligné la puissance prédictive plus importante de l'association des facteurs pronostiques préthérapeutiques. Pour Narayan ⁹², l'association du stade T (défini par biopsies), du score de Gleason, et du taux de PSA préthérapeutique a la plus forte valeur prédictive du statut histologique final (extension extracapsulaire, marge positive en postop, envahissement des vésicules, envahissement ganglionnaire). Pour Bostwick ⁹⁸, l'association du taux de PSA préthérapeutique, du score de Gleason, et du pourcentage relatif de cancers sur les biopsies constitue un facteur pronostique indépendant de franchissement capsulaire et d'atteinte des vésicules. Bluestein ⁹⁹ a combiné T clinique (toucher rectal), score de Gleason et PSA préthérapeutique pour créer, après analyse multivariée, des tables prédictives d'envahissement ganglionnaire.

Chapitre II: Traitements curatifs des formes localisées du cancer de prostate

1. INTRODUCTION :

30 à 60% des patients présentent une lésion localisée au moment du diagnostic. La découverte d'une tumeur localisée fait proposer au patient un traitement ayant le plus de chances d'être curatif tout en s'adaptant aux caractéristiques de la tumeur (facteurs de risques) et du patient.

Nous avons vu que le cancer localisé de la prostate est un cancer d'évolution spontanée lente mais inexorable. Une thérapeutique curative ne s'envisage donc que pour les patients dont l'espérance de vie est suffisamment longue pour que le cancer ait le temps de progresser avec le risque, d'une part, d'altérer la qualité de vie par son extension locale et/ou métastatique et d'autre part, de réduire la durée de la vie. De fait, l'objectif d'une thérapeutique curative doit être, d'une part, l'obtention d'un contrôle local et général de qualité, et d'autre part, la réduction de la mortalité spécifique liée au cancer, avec l'espoir d'une réduction de la mortalité globale.

1.1. Les co-morbidités et l'espérance de vie :

Il semble donc indispensable que la prise de décision thérapeutique prenne en compte aussi bien les caractéristiques de la tumeur (facteurs de risques pré-thérapeutiques) que les caractéristiques du patient (âge réel ou physiologique, espérance de vie).

Chez les hommes traités à visée curative pour un cancer localisé de la prostate, la survie dépend tout autant de la sévérité des pathologies intercurrentes que des caractéristiques de la tumeur. Fowler et al.¹⁰⁰ ont évalué la morbidité compétitive (attribution d'un score de co-morbidité) et la survie de 276 patients traités par chirurgie (138) ou radiothérapie (138) pour un cancer localisé de la prostate (stades cliniques T1bT2, Nx, M0) avec un suivi médian de 7 ans. Il apparaît que 33% des patients sont morts de maladie intercurrente alors que seulement 7% sont décédés spécifiquement du cancer de la prostate. Il existe une corrélation hautement significative entre le score de co-morbidité et la survie actuarielle ($p < 0.000001$) avec une survie actuarielle à dix ans estimée à 66% pour les patients avec une morbidité compétitive sévère versus 9% pour ceux sans morbidité compétitive. Les mêmes constatations sont rapportées pour les patients non traités. Albertsen⁵⁸ dans une étude rétrospective du devenir au long cours (suivi moyen 15.5 ans) de 451 patients porteurs d'un cancer de prostate localisé non traité, retrouve deux principaux facteurs prédictifs de la survie globale : le score de Gleason et l'index de co-morbidité (index de « co-existent disease »). Ces deux facteurs sont statistiquement indépendants l'un de l'autre.

Le cancer de la prostate est l'exemple type de pathologie où l'évaluation de la morbidité compétitive est cruciale pour la stratégie thérapeutique à adopter. Il est classique de proposer un traitement à visée curative à un homme atteint d'un cancer localisé de la prostate si son espérance de vie, non liée au cancer est estimée supérieure à dix ans. En effet, la survie moyenne liée au cancer d'un homme atteint d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé est supérieure à dix ans¹⁰¹. Plusieurs auteurs^{62,63,65}, dans l'étude de l'histoire naturelle du cancer de la prostate localisé non traité (cf. chapitre

« histoire naturelle du cancer de prostate »), concluent que l'attitude attentiste d'une « abstention-surveillance » ne se conçoit que pour des patients dont l'espérance de vie reste inférieure à dix ans. En l'absence de traitement, les taux de mortalité spécifiques semblent augmenter après dix ans de recul et le risque de décéder du cancer devient donc moins négligeable.

L'évaluation de l'espérance de vie non liée au cancer d'un patient au moment du diagnostic dépend de son âge et des co-morbidités qu'il présente.

L'INSEE publie régulièrement les chiffres d'espérance de vie moyenne de la population générale française par tranche d'âge et par sexe. Ces chiffres indiquent le délai mesuré de façon rétrospective au terme duquel 50% des hommes de cette tranche d'âge sont décédés. Les autres 50% ont vécu au-delà de ces chiffres d'espérance de vie. Cette mesure de l'espérance de vie se base sur les données du recensement de la population française et tient compte des pathologies présentes dans les différentes tranches d'âge. Du fait de l'augmentation annuelle de la longévité grâce à l'amélioration de l'état de santé, il faut avoir à l'esprit que ces chiffres observés sur la période précédant le dernier recensement peuvent sous-estimer l'espérance de vie pour les tranches d'âges actuelles. Ces tables servent de base pour estimer si le patient présente, au moment du diagnostic, une espérance de vie non liée au cancer d'au moins dix ans. La présence d'une ou de plusieurs pathologies va diminuer l'espérance de vie par rapport aux chiffres moyens de la population. Donc, dans l'évaluation de l'espérance de vie d'un patient au moment du diagnostic d'un cancer localisé de la prostate, il faut quantifier de manière objective les morbidités compétitives, définies comme l'ensemble des affections médicales intercurrentes capables, à elles seules, de réduire l'espérance de vie. Il faut, ainsi, pouvoir préciser qui, du cancer ou des co-morbidités, présente le plus de risque de mortalité pour le patient. Cette question est d'autant plus importante que, nous l'avons vu, le cancer de la prostate survient chez des sujets âgés, pour lesquels la prévalence de la morbidité compétitive est plus forte.

L'évaluation quantitative de la morbidité compétitive peut se faire à l'aide de divers indices de l'état de santé : indice de Karnofsky, score OMS, score ASA et l'Index de Co-existent Disease (Ces indices sont détaillés en annexe).

1.2. Le rôle du contrôle local dans le cancer de la prostate:

L'importance du contrôle local dans le traitement curatif des cancers de la prostate a été démontré. Les patients qui, après traitement, présentent une récurrence locale ont plus de probabilités de développer des métastases à distance que ceux qui n'ont pas récidivé localement, confortant l'hypothèse qu'il existe au moment du diagnostic des tumeurs non métastatiques mais qui le deviennent à partir de la récurrence locale. L'essaimage à partir de la récurrence locale est plus fréquent que le développement de micrométastases existantes avant traitement. L'amélioration des thérapeutiques du cancer localisé de la prostate doit donc passer par une recherche d'amélioration du contrôle local dans l'espoir d'une incidence sur la survie sans métastase, la survie spécifique et la survie globale.

Fuks et al.¹⁰² ont évalué de façon rétrospective le devenir de 679 patients (âge moyen 61.5 ans) porteurs d'un adénocarcinome prostatique stades B-C, N0 (curage lymphatique), M0 traités par curiethérapie (Iode 125). Les auteurs ont comparé les taux de récurrence locale (clinique et/ou biopsie positive) et les taux de récurrence métastatique (clinique et /ou radiologique et/ou scintigraphique). Les récurrences biologiques isolées (élévation isolée des marqueurs tumoraux) n'étaient répertoriées ni dans les récurrences locales, ni dans les

récidives métastatiques. Le suivi moyen était de 97 mois. Au total, 56% des patients ont rechuté (locale et/ou métastatique). Pour 83% d'entre eux, le premier site de récurrence a été local (suivi ou non d'une récurrence métastatique), 4% seulement ont présenté une récurrence métastatique avant la survenue d'une récurrence locale et 13% n'ont présenté qu'une récurrence métastatique sans récurrence locale. Le premier site de récurrence est donc largement dominé par la récurrence locale. La survie sans métastase (SSM) actuarielle à 15 ans est de 37%. La SSM à 15 ans pour les patients qui n'ont pas récidivé localement est de 77% versus 24% pour ceux qui ont récidivé localement ($p < 0.00001$). Cette différence d'évolution métastatique entre les patients avec contrôle local et ceux ayant récidivé est indépendante du stade et du grade et même les tumeurs de faible potentiel métastatique initial (stade B1-grade 1) présentent une différence de SSM significative selon qu'elles ont récidivé au niveau local ou non (22% en cas de récurrence locale versus 82% en l'absence de récurrence locale $p < 0.00001$). En analyse multivariée, la récurrence locale est le facteur prédictif indépendant le plus puissant de récurrence métastatique. Le risque relatif de dissémination métastatique chez les patients qui ont présenté une récurrence locale est 4 fois supérieur à celui des patients qui n'ont pas récidivé localement. Pour un sous-groupe de 268 patients qui ont présenté une récurrence locale $\pm$ une récurrence métastatique (mais sans avoir reçu d'hormonothérapie avant la survenue d'une métastase), les auteurs observent la survenue de la moitié des récurrences locales à 51 mois et la survenue de la moitié des métastases à 71 mois ($p < 0.001$), et concluent que la dissémination métastatique survient probablement secondairement à la récurrence locale. De plus, les métastases à distance chez les patients en contrôle local (métastases existant donc avant le traitement sous la forme de micrométastases) ont été détectées plus tôt (moyenne 37 mois) que chez les patients avec récurrence locale (moyenne 54 mois $p = 0.009$). Les auteurs concluent qu'une récurrence locale après traitement d'un cancer localisé de la prostate favorise la survenue de métastases à distance.

Kuban et al.¹⁰³ proposent une étude rétrospective de 286 patients (âge moyen 66 ans) traités par radiothérapie externe ou curiethérapie pour cancer localisé de la prostate stade A2-C, N0 (curage ou scanner), M0. La récurrence locale était recherchée cliniquement (TR successifs) et confirmée par biopsie en cas de doute. Cette étude a été réalisée dans l'ère du pré-PSA. Le recul minimal est de 3 ans. L'analyse du taux de récurrence métastatique selon le contrôle local donne les résultats suivants.

	Taux de métastases à distance (%)		P
	Pas de récurrence locale (232)	Récurrence locale (54)	
Bien différencié	6	71	<0.01
Moyennement différencié	25	50	0.05
Peu différencié	37	68	0.025
Total	18	61	0.005

Dans chaque groupe de différenciation tumorale, les patients qui ont récidivé localement ont un taux significativement plus élevé de récurrence métastatique que ceux qui n'ont pas présenté de récurrence locale. Parmi les patients sans récurrence locale, on constate que le taux de métastases à distance augmente progressivement avec le degré d'indifférenciation tumorale, et que cette relation disparaît lorsque les patients ont récidivé localement. L'étude du taux de survie à 5 ans (actuarielle) en fonction du contrôle local donne les résultats suivants pour le sous-groupe des tumeurs stade B2-C.

	Taux de survie actuarielle à 5 ans (stades B2 et C) (%)		
	Pas de récurrence locale (232)	Récurrence locale (54)	P
Bien et moyennement différencié	89	78	NS
Peu différencié	86	56	<0.05

La survie est diminuée en cas de récurrence locale pour les tumeurs peu différenciées. Les tumeurs peu différenciées qui n'ont pas récidivé localement présentent un taux de survie à 5 ans proche de celui des tumeurs du même stade (B2-C) peu ou moyennement différenciées.

Leibel et al.¹⁰⁴ proposent une vaste étude rétrospective sur 1078 patients (recul moyen 105 mois) porteurs d'un cancer de la prostate stade B-C, N- ou N+ (curage), M0 traités par curiethérapie ($\pm$ irradiation pelvienne). La récurrence locale était définie cliniquement ($\pm$ confirmée par biopsie). La récurrence métastatique était définie cliniquement et /ou radiologiquement et/ou scintigraphiquement. Les récurrences biologiques isolées (élévation isolée des marqueurs tumoraux) n'étaient répertoriées ni dans les récurrences locales, ni dans les récurrences métastatiques. En étude multivariée, la récurrence locale a été retrouvée comme facteur prédictif indépendant de récurrence métastatique à distance (le principal facteur retrouvé est toutefois l'envahissement ganglionnaire). Quand on ne considère que le groupe des patients avec envahissement ganglionnaire initial (exclusion des cancers localisés), la récurrence locale perd sa valeur prédictive de dissémination métastatique.

La survie actuarielle sans métastase (SSM) à 15 ans pour les patients N0 est de 70% en cas de contrôle local versus 13% en cas de récurrence locale ($p < 0.00001$). Par contre, la SSM à 15 ans n'est pas statistiquement corrélée au contrôle local pour les patients avec envahissement ganglionnaire initial.

Zagars et al.¹⁰⁵ ont étudié rétrospectivement 601 patients (âge moyen 65 ans) stades A2-C, Nx ou N0 ($\pm$ lymphographie), M0 traités par radiothérapie externe. Aucun patient n'a reçu d'hormonothérapie avant la survenue d'une rechute. Le recul moyen est de 8.5 ans. Le taux actuariel de métastases à distance à 13 ans est de 70% pour les patients ayant présenté une récurrence locale versus 40% pour ceux qui conservent le contrôle local de leur maladie ($p < 0.001$). Cette influence du contrôle local sur la dissémination métastatique est plus forte pour les stades précoces (A2-B) ou les tumeurs les mieux différenciées, c'est-à-dire pour les patients qui ont la plus faible probabilité de micrométastases au moment du diagnostic. La survie spécifique actuarielle est également statistiquement plus élevée pour le groupe sans récurrence locale ($p < 0.001$).

Perez et al.¹⁰⁶ ont étudié, rétrospectivement (recul minimal 3 ans), 738 patients traités par radiothérapie externe exclusive pour adénocarcinome prostatique stades T1b-T4, N0, M0. Tous les patients T4 ont récidivé et sont décédés. Dans cette étude, le contrôle locorégional apparaît associé à la probabilité de développement de métastases à distance pour les tumeurs de stade T3 uniquement. Ainsi, parmi les patients conservant le contrôle locorégional de leur tumeur, le taux actuariel de métastases à distance à 5 ans est de 20% pour les T1b-T2 et 36% pour les T3. Parmi les patients ayant présenté une récurrence locorégionale, ce taux est de 30% pour les T1b-T2 ($p = 0.17$) et 50% ($p \leq 0.01$) pour les T3.

1.3. Les indications thérapeutiques du cancer localisé de la prostate :

Il convient d'abord de rappeler les références médicales opposables publiées au Journal officiel de la République française le 5 mars 1995 (page 3501) concernant le cancer de la prostate :

- ✓ Il n'y a pas lieu de commencer le traitement d'un cancer localisé de la prostate sans un diagnostic certain, affirmé par un examen anatomopathologique.
- ✓ Il n'y a pas lieu d'effectuer chez un malade atteint de cancer localisé de la prostate de traitement à visée curative autre que la prostatectomie radicale ou la radiothérapie externe.
- ✓ Il n'y a pas lieu d'effectuer un traitement à visée curative (prostatectomie ou radiothérapie externe) lorsque le bilan d'extension d'un cancer de la prostate a montré qu'il était de stade clinique T4 et/ou N $\geq$ 1 et/ou M $\geq$ 1.
- ✓ Il n'y a pas lieu d'effectuer un traitement à visée curative (prostatectomie ou radiothérapie externe) dans les tumeurs de stade clinique T1a sauf chez les patients d'âge $\leq$ 65 ans ayant une tumeur de stade clinique T1a, peu différenciée (notamment sur des biopsies complémentaires réalisées par voie transrectale) ou une tumeur paraissant évolutive en raison d'une augmentation du PSA.
- ✓ Il n'y a pas lieu, en cas de cancer localisé de la prostate, lors d'une stratégie d'abstention-surveillance, d'effectuer des traitements (orchidectomie ou traitement hormonal) en l'absence de signe clinique ou paraclinique d'évolution.

On peut remarquer, dans ces références médicales opposables, que la curiethérapie n'est pas citée comme traitement à visée curative et est donc probablement considérée par les auteurs de ces références, à l'époque, comme une technique en cours d'évaluation.

Sur la base d'une analyse des résultats des différents traitements, plusieurs options thérapeutiques à visée curative ont été proposées à partir d'une séparation des patients en trois groupes pronostiques¹⁰⁷. Ces options supposent une espérance de vie des patients $\geq$ 10 ans, sinon l'option abstention-surveillance et hormonothérapie en cas d'évolution est à considérer.

Options thérapeutiques pour les formes précoces d'adénocarcinomes prostatiques N0 M0
(patients avec une espérance de vie $\geq$ 10 ans)

Groupe favorable	Groupe intermédiaire	Groupe défavorable
T1b-c, T2a (T1a si espérance de vie > 15 ans) <u>et</u> PSA < 10 ng/ml <u>et</u> Gleason $\leq$ 6 (Gleason $\leq$ 7 pour T1a)	Toute situation intermédiaire	T2b-T3 (et T4) <u>et</u> PSA > 20 ng/ml <u>et</u> Gleason > 7
RT externe prostate 65 à 70 Gy <u>ou</u> Curiethérapie à bas débit de dose <u>ou</u> Prostatectomie radicale	RT externe prostate > 70 Gy (vésicules séminales ?) (ganglions pelviens ?) <u>ou</u> RT externe + curiethérapie <u>ou</u> Prostatectomie radicale ($\pm$ RT)	RT externe prostate $\geq$ 70 Gy (vésicules séminales ?) (ganglions pelviens ?) + Hormonothérapie

Dans le groupe favorable, on peut espérer un taux d'au moins 70% de rémission biologique à 5 ans par chirurgie ou radiothérapie à dose classique (65 à 70 Gy) ou curiethérapie. Pour Teshima et al.¹⁰⁸, l'escalade de dose au-delà de 71 Gy au centre de la prostate n'est pas nécessaire pour des tumeurs de faible volume et de PSA préthérapeutique < 10 µg/L. A ce niveau de dose, en technique conformationnelle, le taux de rectorragies tardives de grade 3 (Grading FC-LENT incluant dans les grades 3 des complications non chirurgicales telles que les rectorragies nécessitant au moins 1 transfusion sanguine ou au moins 2 coagulations) reste tolérable (3% à 3 ans) ce qui n'appelle pas à l'innovation technologique. Les auteurs préconisent une escalade de la dose (dose recommandée ≥ 76 Gy au centre de la prostate) pour les patients dont le taux de PSA préthérapeutique est ≥ 10 µg/L. Le bénéfice de l'escalade de dose pour les patients du groupe intermédiaire et l'absence de bénéfice pour ceux du groupe favorable a été confirmé par d'autres équipes¹⁰⁹⁻¹¹⁶.

Malheureusement, l'escalade de dose, même en technique conformationnelle, s'accompagne d'une majoration de la toxicité rectale¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Toutefois, une relation entre le volume de tissu sain irradié et la toxicité semble exister. La majoration de la toxicité rectale apparaît lorsqu'on escalade la dose au delà des seuils de tolérance de la paroi rectale. Des adaptations techniques (caches rectaux en conformationnelle à partir de 72-74 Gy, réalisation d'isodoses concaves grâce à l'IMRT) visant à limiter la dose reçue par la paroi antérieure du rectum semblent réduire la toxicité¹¹⁷⁻¹²⁵.

Dans le groupe défavorable, la radiothérapie seule comporte un risque d'échec biologique d'au moins 50%. L'hormonothérapie adjuvante prolongée associée à la radiothérapie à dose conventionnelle amène un bénéfice en survie globale, survie sans récidence et contrôle local¹²⁶⁻¹³¹. Pour ce groupe pronostique, le bénéfice d'associer une escalade de la dose à l'hormonothérapie adjuvante reste à prouver puisque les essais d'hormonothérapie adjuvante ont été menés à dose conventionnelle.

C'est dans le groupe intermédiaire que l'augmentation de dose (par radiothérapie conformationnelle et/ou par curiethérapie) est susceptible d'apporter le plus grand bénéfice^{107,116,132,133}.

L'hormonothérapie néoadjuvante administrée pendant trois mois (analogues de la LHRH + antiandrogène) diminue la taille des tumeurs prostatiques volumineuses et favorise l'optimisation de la radiothérapie conformationnelle, en permettant de limiter le volume d'organes à risque irradiés et donc le taux de complications, mais sans influence démontrée sur la survie¹³⁴⁻¹³⁹.

2. CHIRURGIE CURATIVE :

La prostatectomie totale est reconnue par la FLNCC et l'AFU comme l'un des traitements standards à visée curative du cancer localisé de la prostate de stade T1a-c, T2³⁶. Ses indications concernent les tumeurs de groupes pronostiques favorable et intermédiaire¹⁰⁷. Les stades T3 peuvent être traités par chirurgie, mais il est recommandé de le faire dans le cadre d'essais cliniques évaluant les résultats de la prostatectomie seule ou combinée à d'autres traitements³⁶.

La prostatectomie radicale est associée à un curage ganglionnaire qui peut être réalisé soit en chirurgie à ciel ouvert, soit par laparoscopie.

La méthode historique est la prostatectomie totale par voie périnéale.

Actuellement, la technique de référence est la voie d'abord rétropubienne, permettant la meilleure exposition de la prostate et des vésicules séminales. Elle comporte des variantes avec conservation ou non des nerfs érecteurs. Leur préservation, prônée par les défenseurs de la fonction érectile, décriée par les défenseurs de la qualité carcinologique, va à l'encontre de l'idée d'un geste carcinologique large. En effet, la prostatectomie totale élargie permet une diminution des limites d'exérèse positives¹⁴⁰ et la conservation des nerfs érecteurs pourrait compromettre le contrôle tumoral¹⁴¹. Aussi, ses indications restent limitées et conditionnées à l'âge physiologique du patient (désir de conservation d'une fonction érectile chez un homme actif sexuellement) et par les caractéristiques de la tumeur (grade moyen ou faible, unilatéralité des biopsies positives, taux de PSA < 10 µg/L).

Plus récemment, la prostatectomie par laparoscopie s'est développée en France^{142,143}, dans le but de diminuer la morbidité opératoire (saignement), et la morbidité postopératoire (incontinence, impuissance quand la fonction sexuelle peut être conservée sans altérer l'exérèse carcinologique). Cette technique, grâce au système d'optique grossissant permet d'améliorer la vision opératoire notamment des structures vasculaires, musculaires et nerveuses. Les conclusions du rapport du congrès de l'AFU en 1999 sont que la prostatectomie totale laparoscopique est une intervention parfaitement réalisable, reproductible mais difficile, nécessitant une très bonne maîtrise technique. L'intérêt fonctionnel postopératoire doit être validé. Des résultats carcinologiques à long terme sont nécessaires pour confirmer la valeur curative égale de cette nouvelle voie d'abord.

Les résultats carcinologiques de la prostatectomie radicale sont issus d'études rétrospectives non comparatives.

Ils sont excellents pour les tumeurs intracapsulaires, avec une survie spécifique de l'ordre de 90% et une survie sans récurrence biologique entre 80 et 90 %. Toutefois, les résultats se dégradent progressivement lorsque le PSA préthérapeutique et le score de Gleason augmentent.¹⁴⁴⁻¹⁵⁰

Il existe des facteurs pronostiques postopératoires dont il faut également tenir compte dans l'analyse des résultats de la chirurgie. Il est recommandé^{36,82,83} d'examiner la pièce opératoire dans sa totalité selon la technique de Stanford. Cette analyse permet de préciser certains facteurs qui ont une valeur péjorative en terme de risque de rechute locale et/ou métastatique et de survie. Ils doivent servir à poser l'indication d'un complément thérapeutique et à informer le patient.

Ainsi, la prostatectomie totale a des résultats, en terme de survie sans récurrence, moins favorables en cas de cancer initialement classé T1-2 et reclassé pT3 (infiltration capsulaire ou envahissement des vésicules) à l'analyse histologique^{90,151-153}.

Un autre élément pronostique important en postopératoire est l'état des marges^{90,94,153}. Les marges positives sont dues soit à une section chirurgicale transcapsulaire, soit à un

dépassement de la capsule par la tumeur au-delà de l'exérèse. Les difficultés chirurgicales sont essentiellement rencontrées à l'apex et aux faces postérieures et postérolatérales de la prostate. Epstein ¹⁵⁴ démontre que seule les marges positives doivent être prises en compte, alors que les marges négatives mais limites (tumeurs à proximité de la marge) n'ont pas de valeur pronostique sur le risque de récurrence et ne devraient donc pas apparaître sur les comptes rendus opératoires.

L'analyse histologique de la pièce opératoire permet également d'informer sur la localisation du cancer. Stamey et al. ⁶⁷ ont précisé la valeur pronostique de cette information. Ils ont étudié les données histologiques de 791 cancers de la prostate, stades cliniques T1cT2a-c, traités par prostatectomie radicale. Les cancers se développent principalement dans la zone périphérique. Toutefois, certains se développent dans la zone de transition. Ces derniers se rencontrent plus fréquemment pour les tumeurs T1c (25%) que pour les tumeurs T2 (7.9 à 9.9% de T2a à T2c) avec un risque relatif estimé à 2.5. Les cancers de la zone de transition semblent avoir un meilleur pronostic puisque leur taux de survie sans récurrence biologique (pour un sous-groupe de 366 patients avec un recul minimal de 5 ans) est de 80% versus 56% pour les cancers de la zone périphérique.

Le pourcentage de grade 4 ou 5 de Gleason, le volume tumoral sur la pièce opératoire et l'invasion vasculaire intraprostatique seraient également des éléments pronostiques indépendants pour prédire la récurrence biologique après prostatectomie totale ⁸⁶.

Résultats au long cours de la prostatectomie radicale

Etudes	n	Stades	Résultats
Pound 1999 ¹⁴⁴	1997	<i>T1-2 (1949) ; T3a (48)</i>	SS à 15 ans : 91 % SSR métastatique à 15 ans : 82 %
Fowler 1995 ¹⁴⁵	318	<i>T1-2 (94) ; T3 (29) ; T4 (5)</i>	SS (recul médian 5 ans) : 95 %
Zincke 1994 ¹⁴⁶	3170	<i>T1-2</i>	SS à 10 ans : 90 % SSR locale à 10 ans : 83 % SSR métastatique à 10 ans : 82 %
Pound 1997 ¹⁴⁷	340	<i>T1c</i>	SSR biol. à 6 ans : 87 %
Norberg 1994 ¹⁴⁸	51	<i>T1-2</i> - Gleason 2-5 - Gleason 6 - Gleason > 7	SS à 10 ans : - 90 % - 84 % - 44 %
Ohori 1994 ¹⁴⁹	500	<i>T1-2 (478) ; T3 (22)</i> - Gleason < 7 - Gleason ≥ 7	SSR biologique à 5 ans : - 92 % - 55 %
Stamey 2000 ¹⁵⁰	374	<i>T1c-2</i> - PSA pré thérapeutique < 4 - PSA pré thérapeutique 4 à 10 - PSA pré thérapeutique 10 à 15 - PSA pré thérapeutique 15 à 20 - PSA pré thérapeutique > 20	SSR biologique (suivi moyen > 5 ans) : - 81 % - 61 % - 33 % - 16 % - 7 %
Oefelein 1997 ¹⁵¹	116	<i>T1-2</i> - pT2 - pT3	SS à 10 ans : - 96 % - 78 %
Walsh 1994 ¹⁵²	955	<i>T1-2</i> - pT2 - pT3a : pénétration capsulaire unifocale - pT3a : pénétration capsulaire multifocale et score de Gleason 2-6 - pT3a : pénétration capsulaire multifocale et score de Gleason > 7 - pT3b	SSR biologique à 5 ans : - 85 % - 82 % - 54 % - 42 % - 43 %
Kupelian 1996 ⁹⁴	337	<i>T1-2</i> - PSA pré thérapeutique < 4 - PSA pré thérapeutique 4 à 10 - PSA pré thérapeutique 10 à 20 - PSA pré thérapeutique > 20 - limites d'exérèse négatives - limites d'exérèse positive	SSR clinique et/ou biologique à 5 ans : - 89 % - 62 % - 56 % - 26 % - 80 % - 37 %
Iselin 1999 ¹⁵³	1242	<i>T1c-2</i> - pT2 - pT3 : limites d'exérèse négatives - pT3 : limites d'exérèse positives	SSR biologique à 5 ans : - 92 % - 65 % - 35 %
Paulson 1990 ⁹⁰	441	<i>T1-2</i> - pT2 - pT3 : limites d'exérèse négatives - pT3 : limites d'exérèse positives	SSR locale à 10 ans : - 88 % - 70 % - 40 %

SS = Survie Spécifique

SSR = Survie Sans Récidive

3. CURIETHERAPIE PROSTATIQUE :

La curiethérapie exclusive par implants permanents est une option thérapeutique curative des cancers de la prostate dont les caractéristiques sont les suivantes (groupe pronostique favorable)^{36,107}.

- stades cliniques T1-2a
- et score deGleason ≤ 6
- et PSA ≤ 10 µg/L

L'utilisation de cette technique est en pleine expansion avec un pourcentage prévisionnel de 50% des hommes américains porteurs d'un cancer de la prostate localisé qui seront traités par curiethérapie en 2006¹⁵⁵.

La technique la plus fréquemment utilisée est l'implant permanent de sources radioactives à bas débit de dose (Iode 125 ou Palladium 103). La faible énergie de ces isotopes permet une irradiation limitée à la prostate et aux tissus situés 3 à 4 mm au delà de la capsule. Les indications doivent donc être limitées aux stades intracapsulaires. L'implantation se fait par voie transpérinéale, sous guidage échographique (échographe endorectal fixé à la table d'opération), sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Les grains radioactifs sont commercialisés sous deux formes, grains libres (implantation individuelle grain par grain) et grains liés (grains disposés tous les centimètres sur un fil de suture résorbable). L'application nécessite une dosimétrie prévisionnelle permettant de définir le « plan de traitement » (position prévisionnelle des sources dans la glande) réalisée à partir de l'échographie endorectale de la glande. Cette dosimétrie prévisionnelle peut être réalisée de façon différée, quelques jours avant l'opération, ou lors du premier temps opératoire (dosimétrie en « temps réel »). L'implantation périphérique préférentielle est recommandée pour délivrer une dose plus faible à l'urètre, et tenter de limiter le risque de complications urinaires¹⁵⁶. La dose actuellement recommandée est d'au moins 140 Gy à 90% du volume prostatique (D90)¹⁵⁷.

Les résultats carcinologiques de la curiethérapie sont issus d'études rétrospectives non comparatives.

Ils sont excellents pour des tumeurs intraprostatiques (T1-2) sélectionnées sur des critères de bon pronostic (score de Gleason ≤ 6 et PSA préthérapeutique ≤ 10 µg/L) avec une survie sans récurrence biologique comprise entre 85 et 95%¹⁵⁸⁻¹⁶².

Résultats au long cours de la curiethérapie pour les T1-2

Etudes	n	Ttt	Facteurs pronostiques	Résultats
Grimm 2001 ¹⁵⁸	125	C	SG < 7 (100 %) PSA < 10 µg/L (77 %)	SSR biologique à 10 ans : 85.1 %
Radge 1997 ¹⁵⁹	122	C	SG < 7 (93 %) PSA < 10 µg/L (77 %)	SSR locale à 7 ans : 97 % SSR biologique à 7 ans : - PSA < 4 : 95 % - PSA 4 -10 : 83 % - PSA 10-20 : 72 % - PSA > 20 : 49 %
Blasko 2000 ¹⁶⁰	233	C	- bon pronostic - pronostic intermédiaire - mauvais pronostic	SSR biologique à 9 ans : - 94 % - 82 % - 65 %
Stone 1999 ¹⁶¹	109 73 79	C C C+H	- bon pronostic - pronostic intermédiaire - pronostic intermédiaire	SSR biologique à 4 ans : - 91 % - 58 % - 85 %
Zelevsky 2000 ¹⁶²	248	C±H	- bon pronostic - pronostic intermédiaire - mauvais pronostic	SSR biologique à 4 ans : - 88 % - 77 % - 38 %

SG = Score de Gleason

SSR = Survie Sans Récidive

C = Curiethérapie

H = Hormonothérapie

4. RADIOTHERAPIE CURATIVE EXTERNE :

Grâce au développement des accélérateurs linéaires et à l'utilisation d'une imagerie performante pour la dosimétrie, la radiothérapie externe est reconnue comme étant un des traitements de référence des cancers prostatiques localisés (T1 et T2). Elle est actuellement le traitement de référence, associée ou non à l'hormonothérapie, des stades localement avancés (T3).

4.1. Description des techniques :

L'objectif commun à toutes les techniques d'irradiation, conventionnelle ou conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité, est de focaliser la dose d'irradiation au volume cible anatomo-clinique (volume vésiculo-prostatique, +/- aires ganglionnaires) en épargnant au mieux les tissus sains (rectum, vessie, canal anal, intestins), afin de délivrer une dose efficace assurant le contrôle local (avec l'espoir d'avoir un effet limitant sur les récurrences métastatiques et d'améliorer la survie globale et spécifique) tout en limitant les toxicités aiguës et tardives. Cet effet différentiel est recherché systématiquement dans la mise au point de toutes les modalités d'irradiation.

4.1.1. Radiothérapie conventionnelle :

4.1.1.1. Limites de champs :

Si les données concernant les modalités minimales de la radiothérapie conformationnelle sont bien définies, il n'en est pas de même pour la radiothérapie dite conventionnelle. Les techniques et contrôles de qualité utilisés sont très variables selon les équipes et selon les époques, rendant difficile la description synthétique d'une seule technique de référence pour l'irradiation conventionnelle des tumeurs localisées.

Lorsque l'indication d'une irradiation des aires ganglionnaires pelvienne est retenue, le principe général d'une irradiation avec réduction du volume selon la technique de la boîte a été décrite par plusieurs auteurs¹⁶³⁻¹⁶⁵.

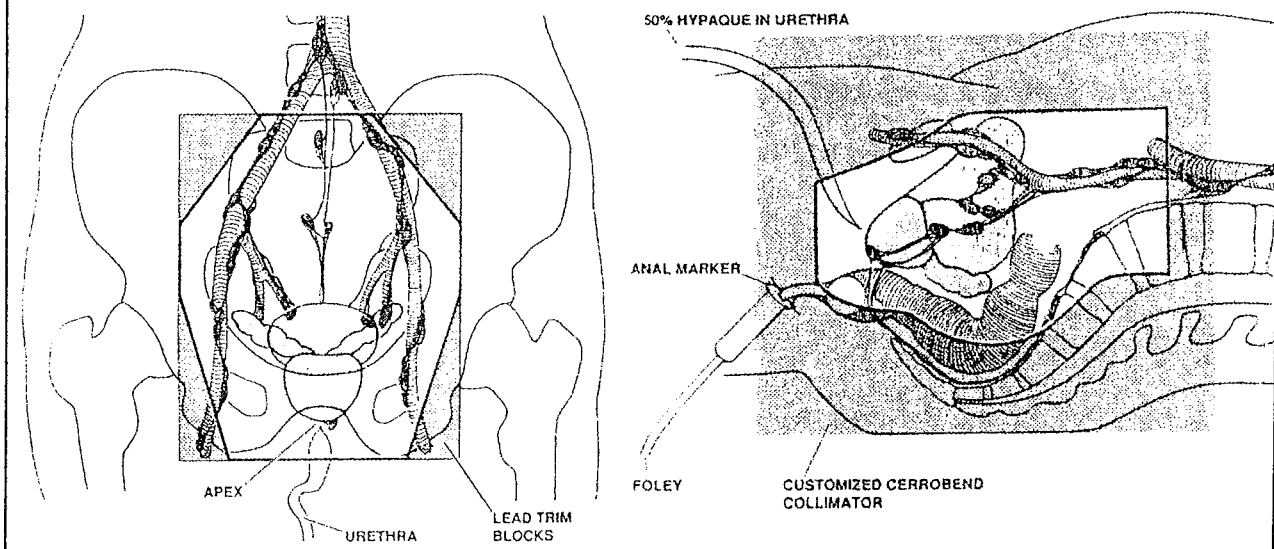
Le volume cible initial (grand volume) comprend la totalité de la loge prostatique, les vésicules séminales, le col vésical, les tissus péri-prostatiques et l'ensemble des tissus cellulaires et des ganglions lymphatiques du pelvis (ganglions iliaques externes, ganglions hypogastriques, ganglions du promontoire et ganglions iliaques primitifs). Le volume cible terminal de surimpression (petit volume) ne comprend que la loge prostatique, le col vésical, les vésicules séminales si elles doivent être irradiées et les structures tissulaires immédiates adjacentes à la prostate.

Première série d'irradiation (grand volume) :

- L'irradiation est réalisée à l'aide de quatre champs fixes orthogonaux en technique isocentrique (l'isocentre de l'appareil de simulation et de l'appareil de traitement est placé au centre de la tumeur). Patient en décubitus dorsal, bras sur le thorax.
- 2 champs antéro-postérieurs dont les portes d'entrée sont opposées et les axes confondus :
 - ✓ taille habituelle 15×15 cm
 - ✓ le bord inférieur se projette 1.5 à 2 cm en dessous de la jonction entre l'urètre prostatique et l'urètre membraneux soit, en projection osseuse, au niveau du bord inférieur des tubérosités ischiatiques

- ✓ le bord supérieur se projette au niveau du disque L5-S1, L4-L5 dans le cadre d'une tumeur ayant des critères de haut risque d'invasion ganglionnaire pour couvrir l'ensemble des ganglions iliaques primitifs
- ✓ Les bords latéraux sont situés 1 à 1.5 cm en dehors du détroit supérieur
- ✓ Caches fémoraux et caches iliaques
- 2 champs latéraux ayant un axe confondu perpendiculaire à l'axe des portes d'entrée antéro-postérieures :
 - ✓ la hauteur reste la même, la dimension dans le sens antéro-postérieur est de 7 à 8 cm. Les limites supérieure et inférieure ne sont pas modifiées.
 - ✓ la limite antérieure se projette au niveau du milieu ou immédiatement en arrière de la symphyse pubienne. Une partie de l'intestin grêle peut être protégée avec un cache antéro-supérieur, en conservant à l'esprit la localisation anatomique des ganglions iliaques externes pour ne pas les exclure
 - ✓ la limite postérieure doit inclure la paroi antérieure du rectum. Elle est placée au niveau du milieu de l'ampoule rectale (rectum opacifié) mais peut être plus postérieure, en s'étendant plus en arrière, si le volume de la tumeur prostatique l'impose. (Certaines équipes ¹⁶⁵ préconisent une limite postérieure plus en arrière pour inclure les ganglions présacrés au dessus de S3 et assurer ainsi une meilleure couverture des voies de drainage postérieures de la prostate. La limite postérieure doit inclure la concavité sacrée avec un cache sur la partie inférieure du champ à partir de S3 pour protéger une partie de la paroi postérieure du rectum).
- La pondération est étudiée selon la dosimétrie sur coupes scannographiques (en règle 1/3, 1/3, 1/6, 1/6).

Exemple de limites de champs pour le temps pelvien - Université de Stanford ¹⁶⁶



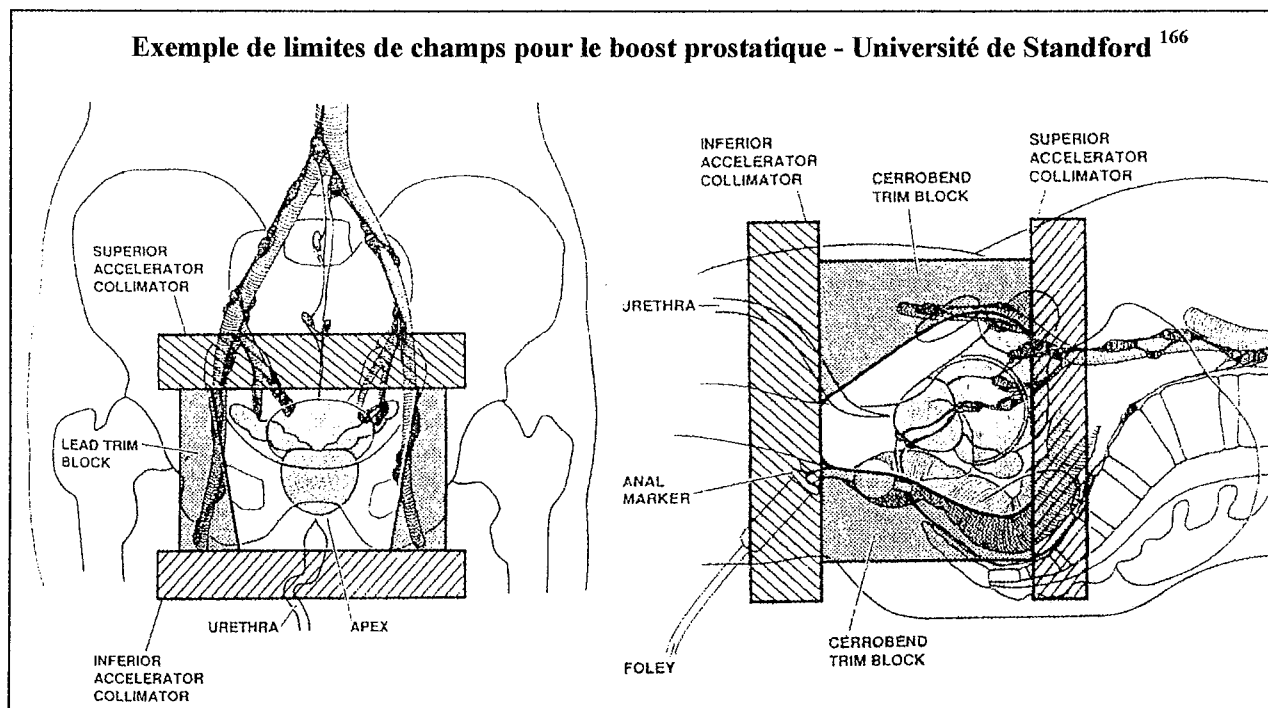
Deuxième série d'irradiation (petit volume ou champs réduits) :

- on retrouve la technique à 4 champs orthogonaux isocentriques mais de tailles réduites par rapport à la première série. On garde la même limite inférieure, de sorte que le centre des champs se déplace vers le bas, vers le centre de la loge prostatique. Pour les champs latéraux, la limite antérieure reste également la même (milieu ou immédiatement en arrière de la symphyse pubienne).

La taille et la forme initiales des champs peuvent être, dans un premier temps, évaluées pour chaque patient à partir des éléments cliniques et radiologiques à disposition comme décrit par Perez et Brady (approximativement 8×10 cm pour un stade T1T2, 10×12 cm pour un stade T3 nécessitant une irradiation des vésicules séminales)¹⁶⁵. On peut s'aider de l'opacification du rectum, voire de la vessie (cystographie rétrograde pour visualiser le col vésical et l'urètre prostatique) sur les clichés latéraux pour préciser la localisation de la loge prostatique et protéger au mieux les tissus sains. Secondairement, les champs sont adaptés à l'étude dosimétrique en deux dimensions sur coupes scannographiques. L'idéal est la conformation des champs au volume à irradier (prostate +/- vésicules) par l'utilisation du scanner ou de l'IRM avec logiciel de reconstruction en trois dimensions (simulation virtuelle). La pondération est également étudiée selon la dosimétrie sur coupes scannographiques.

Il existe des variantes dans les techniques de boost sur la loge prostatique. Certains décrivent une réduction de taille progressive selon la technique de la boîte avec imbrication des volumes les uns dans les autres¹⁶⁴, d'autres proposent une arc-thérapie bilatérale centrée sur la prostate¹⁶⁵.

Le traitement ne passe pas toujours par un premier temps d'irradiation pelvienne. Selon les indications, l'irradiation peut ne concerner que la loge prostatique utilisant les mêmes champs réduits que ceux décrits ci-dessus.



4.1.1.2. Energie, dose, fractionnement :

L'avènement des hautes énergies a permis une meilleure distribution de dose à la prostate avec réduction de la dose délivrée au tissus sains environnants. Les rayonnements utilisés sont donc des rayons X de haute énergie (15 à 25 MV).

Les doses délivrées sont fonction du degré d'extension locale et des protocoles des différentes institutions. Dans le cadre d'un traitement curatif, lorsque seule la loge prostatique est irradiée, la dose apportée est de 60 à 70 Gy ; lorsque les aires ganglionnaires sont également irradiées, la dose est de 45 à 50 Gy dans le pelvis (dose pour stériliser la maladie infra-clinique) suivie d'un boost sur la prostate, plus ou moins les vésicules séminales amenant la dose à ce niveau à 60-70Gy.

Un fractionnement classique est utilisé : 1.8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine.

4.1.1.3. Limites de la technique conventionnelle :

Plusieurs auteurs soulignent les limites de la définition du volume cible à partir des seuls repères osseux, pouvant aboutir à une mauvaise couverture de la tumeur ou à l'irradiation d'une quantité excessive de tissus sains. Ceci est particulièrement vrai pour l'utilisation du bord inférieur des tubérosités ischiatiques comme limite inférieure de champs pouvant conduire à la mauvaise couverture de l'apex prostatique ou à une irradiation excessive de l'urètre pénien. Roach et al.¹⁶⁷ ont repris les clichés de centrage de 89 patients (73 dossiers exploitables au final) traités par irradiation pelvienne (45-50 Gy) suivie d'une irradiation par champs réduits sur la prostate (65-70 Gy). Il s'agissait d'une radiothérapie conventionnelle et les limites des champs d'irradiation étaient celles que nous avons décrites ci-dessus. Toutefois, la définition de la limite inférieure des champs n'était pas la même puisque les auteurs ont utilisé une urétrographie rétrograde. En effet, l'urètre est formée de trois portions (urètre prostatique traversant la prostate, urètre membraneux entouré du sphincter strié externe, urètre pénien ou spongieux passant dans les corps érectiles). A la jonction entre l'urètre membraneux et l'urètre pénien, le sphincter strié externe crée un rétrécissement de la lumière urétrale entraînant à l'urétrographie une réduction de l'opacification jusqu'à son arrêt en un point final appelé « sommet de l'urètre » (souvent, ce point est précédé d'un discret élargissement de la lumière correspondant anatomiquement au cul-de-sac bulbaire de l'urètre spongieux). Le bec de la prostate repose sur le sphincter strié externe dont l'épaisseur est d'environ 1 cm. Donc, l'apex prostatique se situe 1 cm au dessus du « sommet de l'urètre » tel qu'il apparaît à l'urétrographie rétrograde. De fait, pour assurer une marge inférieure de 2 cm par rapport à la prostate (marge minimale considérée comme nécessaire par les auteurs pour tenir compte des mouvements cranio-caudaux de la glande, des incertitudes de repositionnement et de la pénombre des faisceaux), la limite inférieure des champs était placée 1 cm sous le « sommet de l'urètre ». Les auteurs ont étudié, de façon rétrospective, sur tous les clichés de centrage, la distance séparant l'apex prostatique (dont la localisation est déduite du « sommet de l'urètre » à l'urétrographie) et le bord inférieur du champ tel qu'il aurait été défini par les tubérosités ischiatiques. Il apparaît que l'utilisation des tubérosités ischiatiques dans la définition du bord inférieur des champs aurait conduit pour 30% (22/73) des patients à une marge inférieure insuffisante responsable d'un sous-dosage de l'apex (marge inférieure < 2cm par rapport à l'apex) et à l'inverse aurait conduit pour 14% (10/73) des patients à une irradiation excessive de l'urètre pénien (plus de 2 cm d'urètre pénien irradié). Soit, au total, une marge inappropriée dans 44% (32/73) des cas.

Les auteurs soulignent les conséquences potentiellement dramatiques d'un sous-dosage de l'apex prostatique qui est une zone envahie dans 75% des cas par la tumeur lorsqu'on effectue l'analyse histologique des pièces de prostatectomie de cancers localisés stades A ou B ¹⁶⁸.

Sadeghi et al. ¹⁶⁹ ont réalisé la même étude chez 115 patients traités au Los Angeles Medical Center. Ils retrouvent une marge inférieure insuffisante chez 10% des patients et, à l'inverse, une irradiation excessive de l'urètre chez 42.5% des patients.

Crook et al. ¹⁷⁰, dans l'optique de mesurer les mouvements intrinsèques de la prostate, ont implanté, avant radiothérapie, 3 grains d'or par guidage échographique transrectal chez 55 patients porteurs d'un cancer prostatique localisé (1 grain à la base, 1 grain postérieur et un grain à l'apex). La position des grains par rapport aux structures osseuses fixes (symphyse pubienne et tubérosités ischiatiques) a été digitalisée à partir de deux clichés de centrage orthogonaux. Ce travail a été réalisé deux fois pour chaque patient ; une première fois à partir des clichés de la première série d'irradiation (jusque 40 Gy) et une seconde fois à partir des clichés du boost réduit sur la prostate. Les déplacements de la prostate ont été observés dans les directions postérieure (0.56 cm en moyenne) et inférieure (0.59 cm en moyenne). La base de la prostate présentait un déplacement de plus d'un centimètre vers l'arrière chez 30% des patients et vers le bas chez 11% des patients. La position de la prostate semblait en relation avec la réplétion du rectum et de la vessie. Le remplissage de ces organes conduit à un déplacement antérosupérieur de la glande alors que leur déplétion favorise un déplacement postéro-inférieur. Lors de la mise en place du premier temps de traitement, un urétrogramme a été réalisé. Sur les clichés de centrage de la première série d'irradiation, l'apex prostatique repéré par grain d'or était à moins de 2 cm au-dessus des tubérosités ischiatiques dans 42% des cas, à moins de 1.5 cm dans 19% des cas et à moins de 1 cm dans 8% des cas. De plus, du fait de la grande variabilité dans l'épaisseur du sphincter strié, seulement 56% de ces marges limites auraient été détectées par l'urétrographie.

Dans le même ordre d'idées, l'intérêt du repérage scannographique du volume cible par rapport à la simulation conventionnelle (repérage osseux uniquement) a été souligné par Pilepich et al. ¹⁷¹. Les auteurs ont étudié 100 patients traités par radiothérapie externe ou curiethérapie pour un cancer de la prostate (stades localisés mais également stades étendus aux organes de voisinage et un cas avec extension directe à la symphyse pubienne et jugé curable). Tous les patients ont bénéficié de la réalisation d'une simulation conventionnelle avec opacification vésicale et repérage rectal (ballon) puis, juste après, d'une acquisition scannographique dans la position de traitement (décubitus, absence de contention). Les auteurs ont analysé la qualité de couverture des volumes cibles définis grâce aux coupes scannographiques lorsqu'on applique les limites de champs définies de manière conventionnelle. L'impact des données tomодensitométriques est surtout important pour les tumeurs localisées avec envahissement des vésicules séminales. La simulation conventionnelle a conduit à une couverture inadéquate du volume cible dans 7% des cas pour les tumeurs localisées sans envahissement des vésicules versus 53% pour les tumeurs localisées avec envahissement des vésicules et 50% pour les tumeurs avec extension aux organes de voisinage. Si l'opacification de la base de la vessie et de la paroi antérieure du rectum aide au repérage des limites supérieures et postérieures de la prostate, il n'en est pas de même pour les limites latérales de la glande, ni pour les limites des vésicules séminales quand elles doivent être traitées. Les auteurs concluent que la simulation conventionnelle apporte des informations limitées sur la position exacte des volumes cibles.

Gerber et al.¹⁷² ont publié les résultats d'une étude nationale américaine (Patterns of care study 1989) menée sur un grand nombre de centres de radiothérapie recensés dans ce pays. Cette étude comprenait un questionnaire cherchant à évaluer les pratiques courantes de réalisation d'une irradiation prostatique dans ces différents centres (recueil mené de 1991 à 1993 pour des irradiations effectuées durant l'année 1989). Les auteurs rappellent pour comparaison les recommandations nationales pour la préparation d'une irradiation prostatique (« Consensus Guidelines for Treatment Planning of the Prostate ») et qui précisent, déjà à l'époque, que :

- ✓ Les volumes cibles et les organes à risque doivent être identifiés pour étude dosimétrique.
- ✓ La meilleure façon d'obtenir les contours du patient, le GTV et le CTV ainsi que les différentes structures internes est la réalisation d'un scanner pelvien.

4.1.2. Radiothérapie conformationnelle :

4.1.2.1. Définition de la radiothérapie conformationnelle :

Le terme « conformation », issu de l'anglais « to conform », recouvre l'ensemble des mesures mises en œuvre pour une meilleure adaptation de la forme d'une enveloppe isodose de valeur élevée à la forme exacte du volume cible. Il s'agit d'apporter le maximum de dose au volume cible tout en épargnant, tant que faire se peut, les tissus sains, permettant d'obtenir un différentiel de dose maximal entre ces deux types de tissus. Cet objectif n'est pas nouveau en radiothérapie et constitue même la priorité de la préparation à tout traitement par rayonnements ionisants. La radiothérapie conventionnelle n'a pas été en reste dans sa quête de conformation grâce à la réalisation des caches personnalisés, la multiplication des faisceaux pour augmenter les portes d'entrées, la pondération des faisceaux, la variation des énergies et des types de rayonnements et même la modulation d'intensité du faisceau par l'interposition entre la source et le patient d'atténuateurs (filtres en coins, atténuateurs métalliques en marches d'escalier). L'apport de ces différentes techniques s'apprécie par l'étude dosimétrique en deux dimensions.

Ce qui a changé, ce sont les moyens dont disposent, aujourd'hui, les radiothérapeutes pour répondre à cet objectif de conformation. Les méthodes modernes d'imagerie médicale (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique) se sont considérablement développées au cours de ces vingt dernières années, bénéficiant directement des progrès de l'informatique. En même temps que l'imagerie a gagné en qualité et précision, le parc sanitaire s'est développé en France, permettant un accès plus facile pour les radiothérapeutes à l'imagerie médicale. Ces méthodes d'imagerie moderne permettent d'obtenir une meilleure représentation tridimensionnelle du volume tumoral et de ses relations avec les tissus sains environnants grâce à des logiciels de reconstruction volumétrique en trois dimensions. Les progrès technologiques ont également permis le développement de puissants logiciels de préparation au traitement avec étude dosimétrique dans l'espace, en trois dimensions. Des efforts ont été apportés au niveau des appareils de traitements eux-mêmes pour dessiner des limites de champs plus complexes et mieux adaptées à la forme du volume tumoral. C'est l'avènement des collimateurs multilames. Enfin, la mobilité des lames et donc des limites de champs en cours de traitement augmente les possibilités de modulation d'intensité du faisceau.

Si la dénomination « conformationnelle » est largement utilisée depuis une dizaine d'années, elle recouvre en fait des principes et des pratiques très variables d'un centre à un autre. Rosenwald¹⁷³ a souligné la difficulté de définir de manière univoque la radiothérapie conformationnelle. Un traitement radiothérapique doit en fait se définir sur

la base des moyens mis en œuvre. Ces moyens sont, d'une part, les équipements matériels ou logiciels et, d'autre part, les procédures. Le niveau technologique mis en œuvre doit être évalué sur l'ensemble du processus de traitement et non sur une phase particulière. Cette « chaîne » comprend schématiquement trois phases :

- L'acquisition des données anatomiques
- La définition des faisceaux
- Le calcul et l'optimisation de la distribution de dose
- L'exécution et le contrôle du traitement

Chacune de ces phases comporte elle-même plusieurs étapes élémentaires auxquelles peut être associé un niveau compris entre 0 et 3 et défini comme suit selon les moyens mis en œuvre :

- Au niveau 0 : approche « simple ». Aucune tentative n'est faite pour s'adapter à la forme du volume cible ou protéger spécifiquement les organes critiques. Les faisceaux utilisés sont rectangulaires et sans caches. Cette technique simple est généralement réservée à certains traitements palliatifs.
- Au niveau 1 : approche « standard ». Les régions à protéger sont simplement localisées sur des films et le calcul de dose est fait dans un nombre limité de coupes. Cette technique de base, conventionnelle, est couramment utilisée pour les soins à visée curative.
- Au niveau 2 : approche « élaborée ». Des moyens supplémentaires sont mis en œuvre pour s'adapter précisément au volume cible dans les trois dimensions de l'espace. Les données anatomiques sont nécessairement relevées à partir de coupes scénographiques suffisamment nombreuses pour reconstruire ce qui est vu du faisceau (BEV ou « beam's eye view ») et définir la forme du champ en conséquence. Ces moyens sont essentiellement réservés aux patients pour lesquels on attend un bénéfice significatif d'un approche conformationnelle.
- Au niveau 3 : approche « haute technicité ». De véritables techniques d'optimisation sont utilisées sur la base de contraintes physiques ou, si possible, radiobiologiques. Elles débouchent sur des méthodes de modulation d'intensité évoluées ou font appel, par exemple, aux faisceaux de protons. Cette approche est essentiellement du domaine de la recherche et ne concerne pour le moment qu'un petit nombre de patients.

Cette classification proposée par Rosenwald, éditée en 1999, s'inspire très largement des recommandations pour un programme d'assurance de qualité en radiothérapie externe éditées antérieurement par la réunion commune de la Société Française des Physiciens d'Hôpitaux (SFPH) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) en 1991. Dans cette première version, il n'existe pas de niveau 0 et le niveau 1 regroupe les approches « simple » (radiothérapie symptomatique) et « standard ».

Présentation succincte des étapes et des différents moyens à mettre en place pour un traitement conformationnel de niveau 2, selon Rosenwald¹⁷³.

Acquisition des données anatomiques	– Système de contention personnalisé ou cadre stéréotaxique – Imagerie : coupes scanners fines et jointives, IRM – Référentiel : repères externes ou cadre – Données anatomiques délinéées coupe par coupe – Volume cible basé sur marges explicites
Définition des faisceaux	– PTV : expansion 3D automatique avec marges quantifiées pour la prise en compte des incertitudes – Nombre de faisceaux élevé (> 4) – Incidence : coplanaires ou non – Isocentre : technique DSA – Délimitation des faisceaux : caches ou collimateurs multilames – Forme des champs d'après BEV
Calcul de la dose	– Modèles de calcul : 2D ou 3D avec hétérogénéités – Evaluation de plans : isodoses, HDV
Exécution et contrôle du traitement	– Images de référence avant traitement (DRR ou clichés de simulateur) – Positionnement du patient par alignement référentiel-lasers – Imagerie de contrôle en cours de traitement (gammagraphies ou images portales) – Contrôle informatisé des paramètres – Dosimétrie in vivo

4.1.2.2. Acquisition scanographique et détermination de l'isocentre – Les principes d'un référentiel de coordonnées dans l'espace :

La détermination de l'isocentre peut être réalisée à l'aide d'un simulateur classique de radiothérapie ou directement à l'aide d'un scanner-simulateur. Dans un cas comme dans l'autre, la pièce doit être munie d'un jeu de trois lasers orthogonaux déterminant un référentiel de coordonnées dans l'espace en X, Y, Z que l'on retrouve à l'identique au niveau des postes de traitement. Le point 0 de ce référentiel de coordonnées est placé au point de convergence des trois lasers et correspond à l'isocentre des appareils de traitement (intersection entre l'axe de rotation de l'appareil de traitement et le plan dans lequel cette rotation s'effectue). Les traitements conformationnels sont réalisés en technique isocentrique. Il faut donc amener le centre du volume tumoral à l'isocentre de l'appareil de traitement.

Avant d'entreprendre une radiothérapie conformationnelle, il faut décider de la position du patient pour toute la durée du traitement et s'assurer que cette position sera reproductible. L'acquisition des données anatomiques doit être réalisée dans la position exacte de traitement. La reproductibilité du positionnement peut être assurée par des systèmes de contention personnalisés qui fixent le patient à la table du simulateur, du scanner et de l'appareil de traitement.

Si la première étape est réalisée à l'aide d'un simulateur classique :

- Le patient est placé en position de traitement.
- La rectitude et la symétrie du positionnement sont vérifiées par contrôle scopique.
- La contention est réalisée (thermoformée pour se mouler aux contours du patient) et fixée à la table.

- La table du simulateur est ensuite déplacée dans l'espace pour amener, toujours sous contrôle scopique, le centre du volume tumoral (prostate) à l'isocentre.
- Les projections à la surface du patient des axes des lasers et de leurs points de convergence sont marquées à l'encre sur la contention.
- Le patient est secondairement replacé au scanner dans la position de traitement avec sa contention. Les lasers du scanner sont déplacés pour amener leur point de convergence à l'isocentre défini précédemment. Les coordonnées X, Y, Z de l'isocentre sont alors enregistrées. Les images sont acquises, en coupes de trois millimètres d'épaisseur, à partir d'un plan de référence correspondant au plan transverse passant par l'isocentre. Les images sont transférées vers une console de simulation virtuelle.

Si la première étape est réalisée directement au scanner-simulateur :

- Le patient est placé en position de traitement.
- La rectitude et la symétrie du positionnement sont vérifiées grâce la projection des lasers à la peau du patient.
- La contention est réalisée (thermoformée pour se mouler aux contours du patient) et fixée à la table.
- Les limites inférieure et supérieure de l'acquisition scannographique sont déterminées à l'aide des « scout view ». Un plan transverse de référence donnant l'origine de l'acquisition est arbitrairement choisi. L'intersection de ce plan transverse et des plans sagittal et frontal déterminés par le positionnement du malade constitue un point 0 de référence. Les images sont acquises en coupes de 3 mm et transférées vers une console de simulation virtuelle. L'étape de détermination des volumes décrite dans le chapitre suivant (« Les étapes d'une simulation virtuelle ») est réalisée. L'isocentre est placé en simulation virtuelle au centre du volume tumoral. Cet isocentre virtuel possède un système de 3 coordonnées (X, Y, Z) par rapport au point 0 de référence défini ci-dessus. Ces coordonnées sont transmises aux lasers du scanner-simulateur. Les lasers vont alors bouger pour amener leur centre de convergence depuis le point 0 de référence jusqu'au point de coordonnées X, Y, Z déterminé virtuellement. Une nouvelle coupe scannographique est réalisée passant par ce point pour vérifier la concordance entre la coupe scanner passant par l'isocentre virtuel et celle passant l'isocentre réel. Enfin, les projections à la surface du patient des axes des lasers et de leurs points de convergence sont marquées à l'encre sur la contention.

4.1.2.3. Les étapes d'une simulation virtuelle :

Les systèmes de planification du traitement radiothérapique en 3 dimensions (3-D radiation treatment planning ou 3-D RTP) sont des logiciels informatiques permettant d'élaborer le plan de traitement final en passant par les étapes successives suivantes :

4.1.2.3.1. Détermination des volumes :

Cette étape nécessite l'expérience médicale pour la lecture de l'imagerie, la connaissance de l'évolution de la maladie cancéreuse, la connaissance des organes à risque de complication.

Il faut réaliser le contour des différentes structures d'intérêt, manuellement, coupes après coupes. Certains contours nets (contours externes, os) peuvent être obtenus de façon automatique et secondairement vérifiées par le médecin. D'autres structures (prostate et

vésicules séminales, vessie, rectum...) doivent être entièrement dessinées par le radiothérapeute.

On définit comme structures d'intérêt, le tissu tumoral à traiter (volume cible) d'une part et d'autre part les organes à risques. Les étapes à respecter pour déterminer ces volumes sont précisées par le rapport ICRU 50 (1993) et le rapport ICRU 62 (1999).

✓ **Détermination du volume cible :**

Elle se fait selon plusieurs étapes bien définies :

- Le GTV (Gross target volume) ou volume tumoral macroscopique :

Il s'agit de l'extension tumorale macroscopique déterminée par la clinique (inspection, palpation, endoscopie) ou visible sur l'imagerie médicale quelle qu'elle soit (radiologie, scanner, IRM, échographie, méthodes isotopiques). Les termes GTV T, GTV N et GTV M peuvent être utilisés pour distinguer la tumeur initiale, les métastases ganglionnaires macroscopiques et les autres métastases.

La définition du GTV peut varier en fonction du type d'investigations tumorales mises en oeuvre (ex : TDM et IRM). Il appartient au radiothérapeute de définir le type d'examens dont il veut disposer pour la détermination la plus exacte du GTV. Il faudra également jouer sur les fenêtres de densité scannographique pour déterminer la dimension maximale de ce qui peut être considéré comme de la tumeur macroscopique.

Un GTV peut être confiné à une partie d'un organe ou correspondre à la totalité de l'organe. Il peut également dépasser les limites d'un organe (franchissement capsulaire).

Il se peut, en post-opératoire, que le GTV ne puisse pas être dessiné.

- Le CTV (clinical target volume) ou volume tumoral anatomoclinique :

Il comprend le GTV (quand il peut être dessiné) et/ou la maladie infraclinique (présence de cellules tumorales suspectée à partir de l'histoire naturelle de la maladie mais non détectées par les techniques actuelles). Cette maladie infraclinique doit être également éradiquée pour aspirer à un traitement curatif.

En définissant le CTV le médecin doit considérer les extensions microscopiques de la maladie au voisinage de la tumeur et les extensions microscopiques le long des voies naturelles de propagation du cancer considéré, comprenant les relais ganglionnaires ainsi que les extensions périsvasculaires et périnerveuses.

On peut être amené à définir plusieurs CTV. Par exemple, un CTV T et un CTV N pour distinguer le site tumoral initial et un site ganglionnaire à distance. Dans un autre cas, on peut être amené à définir des CTV qui diffèrent par la dose qu'on veut y délivrer. C'est le principe retenu en cas de complément de dose (boost) sur la maladie macroscopique.

Le GTV et le CTV sont des concepts anatomo-cliniques qui doivent être définis initialement et surtout indépendamment du choix des modalités de traitement (balistique, pondération...).

- Le PTV (planning target volume) ou volume cible prévisionnel :

Il s'agit d'un concept géométrique qui permet de tenir compte lors de la préparation au traitement (taille des champs et balistique) d'un certain nombre d'événements dynamiques qui n'apparaissent pas sur les représentations statiques que sont les coupes scanners. Ce concept a pour but de s'assurer que la dose prescrite est effectivement reçue par le CTV.

Le PTV correspond au CTV auquel on ajoute une marge de sécurité tenant compte de deux types d'incertitudes : des incertitudes internes ou IM (internal margin) et des incertitudes externes ou SM (set-up margin).

Ces incertitudes peuvent être aléatoires ou systématiques. Elles peuvent être indépendantes ou interdépendantes. Leur effet global doit être résumé à l'intérieur d'un seul volume statique pour pouvoir être pris en compte dans la préparation au traitement.

Internal Margin (IM) et Internal Target Volume (ITV) :

L'IM est la marge qui tient compte des mouvements physiologiques et des variations de taille, forme et position du CTV en cours de traitement.

Il s'agit, en fait, de l'ensemble des variations physiologiques (respiration, activité cardiaque, remplissage vésical ou rectal, mouvements de l'intestin) qui peuvent conduire à une modification de taille, de forme ou de position du CTV. Cette marge est donc, par définition, asymétrique.

L'ITV est défini comme le volume comprenant le CTV et sa marge IM.

Set-up Margin :

La SM est la marge qui tient compte des incertitudes de positionnement du patient et des incertitudes de positionnement des champs à chaque séance.

Ces incertitudes font intervenir plusieurs facteurs :

Incertitudes mécaniques au niveau des appareils de traitement

Incertitudes dosimétriques

Erreurs de transfert d'information du scanner à la console de simulation

Facteurs humains

Ces incertitudes sont variables d'un centre à l'autre et peuvent être réduites grâce à l'utilisation de moyens de contention et le développement de procédures de vérification des différentes étapes du traitement à l'intérieur d'un programme d'assurance qualité.

En réalité le PTV ne doit pas résulter de l'addition linéaire de ces deux marges mais doit plutôt correspondre à un compromis entre le risque de sous-doser le CTV et celui de créer une toxicité. Le choix de la marge doit être fait par le médecin et le physicien sur la base de l'évaluation (littérature et expérience acquise) des risques d'échec et de complications. De fait, la marge qui conduit du CTV au PTV ne sera pas nécessairement symétrique, pouvant être réduite dans les zones proches d'un tissu sain. Le rapport ICRU 62 ¹⁷⁴ préconise (pages 11-12-17), dans le cas où les incertitudes liées aux mouvements internes et au repositionnement sont parfaitement connues et quantifiées (σ = déviation standard), d'utiliser une approche quadratique pour calculer la marge à ajouter autour du CTV pour définir le PTV ($\text{Marge}^2 = \sum \sigma^2$). Le rapport ICRU 50 ¹⁷⁵ préconise (page 10) la même approche quadratique pour associer les erreurs systématiques et les erreurs aléatoires (la déviation standard totale est égale à la somme des carrés des déviations standards des erreurs aléatoires et systématiques).

Il arrive que le PTV chevauche le contour d'un tissu sain avoisinant. La question se pose alors de savoir si les voxels communs doivent être attribués à l'un ou l'autre des volumes pour le calcul des HDV. En fait, il semble raisonnable de maintenir ces voxels dans chacun des deux volumes. Ceci permet au médecin, lorsqu'il regarde les HDV, d'être conscient que cette zone de haute dose peut inclure une structure normale aussi bien que le CTV.

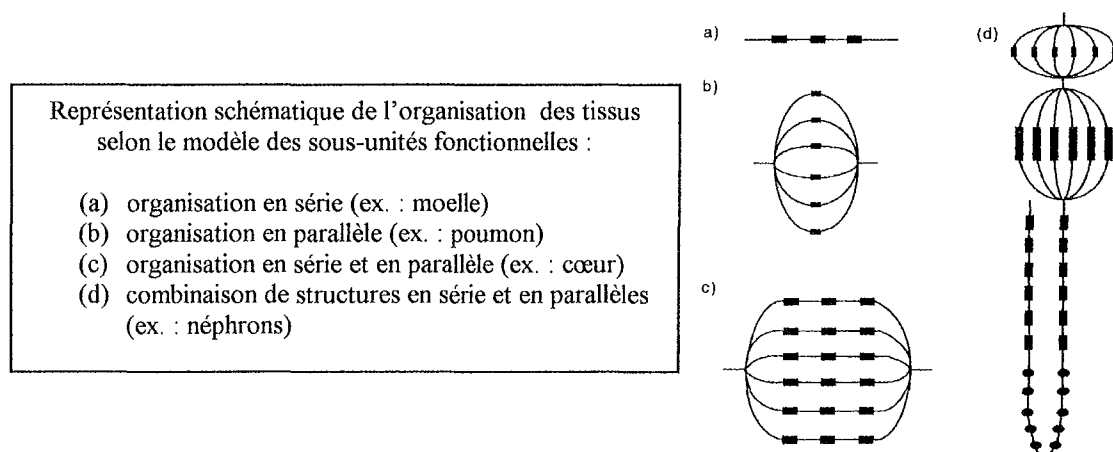
Il arrive que le PTV arrive au-delà des limites du patient. Les plannings de traitement ne peuvent pas tenir compte d'une telle extension et le PTV sera donc ramené à la peau du malade.

On remarquera que la pénombre ne fait pas partie de la définition du PTV.

✓ **Détermination des organes à risque :**

Les organes à risque sont des tissus sains dont la sensibilité à l'irradiation peut significativement influencer sur le plan de traitement et/ou la dose prescrite.

Actuellement, notre connaissance de la sensibilité des tissus sains repose essentiellement sur l'observation clinique. Toutefois, certains outils ont été proposés pour tenter de modéliser la probabilité de complication des tissus sains. Le FSU-concept (Functional Sub Unit) suggère, pour l'évaluation des risques de toxicité chronique (séquelles), que les tissus sains peuvent être modélisés en sous-unités fonctionnelles organisées soit en séries, soit en parallèles, soit en séries et en parallèles. Pour un tissu organisé en série (ex. : moelle), l'irradiation au-delà de la dose de tolérance, même d'un petit volume, peut induire des séquelles graves. Pour un tissu organisé en parallèle (ex. : poumon), le paramètre important pour appréhender le risque de toxicité chronique est la taille relative du volume irradié au-delà du seuil de tolérance. Certains organes sont à la fois organisés en série et en parallèle comme le cœur (les coronaires sont des structures en série, le myocarde est une structure en parallèle). Dans l'ICRU 62, il est considéré que cet outil n'est pas suffisamment validé pour que des recommandations soient formulées quant à son utilisation. Il n'en reste pas moins utile dans l'appréciation du risque de séquelles fonctionnelles d'un plan de traitement.



Comme dans le cas du PTV, les mouvements de l'organe à risque, aussi bien que les incertitudes de repositionnement doivent être pris en compte. Une marge doit être ajoutée à chaque organe à risque pour tenir compte de ces deux paramètres, selon les mêmes principes que dans la définition du PTV. Ainsi, on peut définir pour chaque organe à risque, une Internal Margin qui lui est propre et une Set-up Margin qui reste la même quel que soit le volume considéré. Ceci conduit au concept de Planning Organ at Risk Volume (PRV) par analogie au PTV. A nouveau, les marges ne sont pas forcément symétriques. Le PTV et le PRV peuvent se chevaucher.

Dans le cadre plus spécifique d'une irradiation prostatique, la proximité immédiate du CTV et des organes à risque ne permet pas en pratique l'utilisation d'une telle marge. Le « phénomène d'overlap » entre PTV et PRV serait majeur. Aucune équipe ne décrit l'utilisation d'une marge autour de la vessie ou du rectum.

4.1.2.3.2. Prescription de la dose :

L'ICRU 50 établit les recommandations pour la prescription de la dose au PTV. Il faut faire apparaître la dose reçue au niveau ou à proximité du centre du PTV, ainsi que les doses minimale, maximale et moyenne reçues par le PTV.

La prescription de la dose se fait en un point de référence appelé « point ICRU ». Sa sélection repose sur les critères suivants :

- La dose à ce point doit être cliniquement pertinente et représentative de la dose reçue dans l'ensemble du PTV.
- Ce point doit pouvoir être défini clairement et sans ambiguïté.
- Le point doit être situé dans une région où la dose peut être calculée avec précision.
- Le point doit être situé dans une région où il y a peu de gradient de dose.

Ces recommandations seront remplies si le point ICRU est situé premièrement au centre ou dans la partie centrale du PTV et secondairement au niveau ou à proximité du point de convergence des faisceaux. En technique isocentrique, on cherche à amener l'isocentre de l'appareil de traitement au centre du volume tumoral et, donc, le point ICRU correspond le plus souvent à l'isocentre. Dans certaines situations, les conditions ne sont pas réunies pour permettre de localiser le point ICRU à la fois au centre du volume tumoral et au point de convergence des faisceaux et dans une zone où la distribution de dose est homogène. Il faut alors prioritairement chercher à placer le point ICRU au niveau ou à proximité du centre du PTV. Dans d'autres cas, la notion de centre géométrique du PTV peut sembler aberrante, amenant le point ICRU en dehors des limites du PTV lui-même. Il faut alors chercher à sélectionner un point ICRU à l'intérieur du PTV, à un endroit où la précision de la dose a un intérêt clinique comme, par exemple, la région où la densité cellulaire tumorale est considérée comme étant la plus forte.

La dose reçue au point ICRU est appelée « dose de référence ICRU » et doit toujours être précisée. C'est la dose prescrite.

Après analyse dosimétrique et choix d'un plan de traitement définitif, il faut noter les doses minimale et maximale reçues par le PTV. Celles-ci informent sur l'hétérogénéité de la répartition de la dose à l'intérieur du PTV. La dose minimale est pertinente en terme de risque de récurrence locale. La dose maximale est pertinente en terme de risque de complications. Compte tenu de la pente rapide des courbes dose-effet et des courbes dose-toxicité, l'idéal serait d'avoir une répartition homogène, avec dans l'ensemble du PTV la même dose égale à la dose prescrite. Toutefois, les limites de la technique obligent à accepter un certain degré d'hétérogénéité. Le rapport ICRU 50 définit les limites maximales d'hétérogénéité recommandées pour satisfaire à un traitement curatif tout en limitant les toxicités. L'hétérogénéité devrait être incluse entre +7% et -5% de la dose prescrite au point ICRU. Si cette recommandation ne peut pas être atteinte, il appartient au radiothérapeute de décider si le plan de traitement peut être accepté ou pas. En fait, dans certains cas, une dose plus forte peut être acceptée sur une partie du PTV où la concentration cellulaire tumorale est censée être plus importante, notamment dans le GTV. Remarquons que la dose maximale doit être également précisée pour chaque organe à risque, dans le but d'éviter la toxicité. La dose maximale d'un organe à risque doit concerner un volume minimal pour être significative. Un volume est considéré comme significatif s'il dépasse 15mm de diamètre en trois dimensions pour un organe de taille importante comme le poumon, le foie. Pour un organe de plus petite taille (oeil, nerf optique), une dimension inférieure peut être considérée comme significative.

Enfin, on définit des points chauds qui correspondent à des volumes de tissus en dehors du PTV qui reçoivent une dose supérieure à 100% de la dose prescrite au point ICRU. Une fois encore, le volume doit être de taille minimale pour être considéré comme significatif.

4.1.2.3.3. Détermination de l'isocentre et de la balistique (nombre et orientation des faisceaux) et conformation des champs :

Le logiciel de planification de traitement est capable de construire des représentations volumiques en 3D de chacun des volumes dessinés sur les coupes scannographiques (GTV, CTV, PTV, PRV pour les organes à risque).

L'affichage en mode « vue de la pièce » (room-view) permet de placer l'isocentre et de choisir la balistique du plan de traitement (nombre de faisceaux et leur axe, faisceaux coplanaires ou pas). L'isocentre étant choisi, ces coordonnées, par rapport à la « coupe de référence », sont envoyées au système mobile de lasers qui permet de positionner les repères isocentriques à la peau du patient installé en position de traitement dans le scanner simulateur.

L'affichage en mode Beam's Eye View (l'œil du médecin est placé dans l'axe du faisceau) est étudié pour chaque faisceau du plan de traitement. Ce mode d'affichage permet de choisir la meilleure direction du faisceau pour épargner au mieux les tissus sains et conformer les limites du champ à celles du PTV.

La pénombre est la région en bord du faisceau d'irradiation, dans laquelle la dose absorbée décroît rapidement en fonction de la distance à l'axe du faisceau. On la décompose principalement en pénombre géométrique et en pénombre physique (ou de transmission). La pénombre géométrique est liée aux dimensions de la source. La pénombre physique est produite par l'ensemble des photons diffusés et des photons transmis par les bords du collimateur multilame. La pénombre est mesurée à la profondeur du plan de référence et est caractérisée par la distance latérale séparant le 80% et le 20% de la dose sur l'axe. Les points situés à la limite géométrique du faisceau reçoivent une dose égale à 50% de la dose sur l'axe.

Pour tenir compte de la pénombre, il ne faut pas calquer les limites du champ d'irradiation à celles du PTV. Il faut ajouter une marge (marge physique) qui doit être définie par le physicien et qui est dépendante de l'appareil de traitement et de l'énergie du faisceau considéré. Compte tenu de la contribution relative des différents faisceaux, cette marge n'est pas forcément la même dans toutes les directions, avec, par exemple, une marge plus importante en tête-pied que latéralement dans le cas de faisceaux coplanaires dans un plan transverse.

L'adaptation de la forme du champ à celle du PTV est rendue possible par l'utilisation des collimateurs multilames (MLC). Un collimateur multilame est constitué de deux paires de mâchoires. Une seule paire de mâchoires est équipée de lames. Chaque mâchoire équipée est constituée de 20 à 60 lames, qui mesurées à la distance de l'isocentre varient de 0.5 à 1 cm. Chacune des lames est pilotée par un moteur indépendant, lui-même asservi à un ordinateur. La position de la lame est pré-déterminée par l'ordinateur dans lequel auront été entrées les positions choisies par le radiothérapeute et le physicien. L'utilisation de MLC apporte des avantages évidents : elle évite la confection de caches plombés, elle permet de réduire le temps de traitement et les risques d'erreurs puisque le manipulateur n'a plus à entrer dans la pièce, entre deux champs successifs, pour changer les caches.

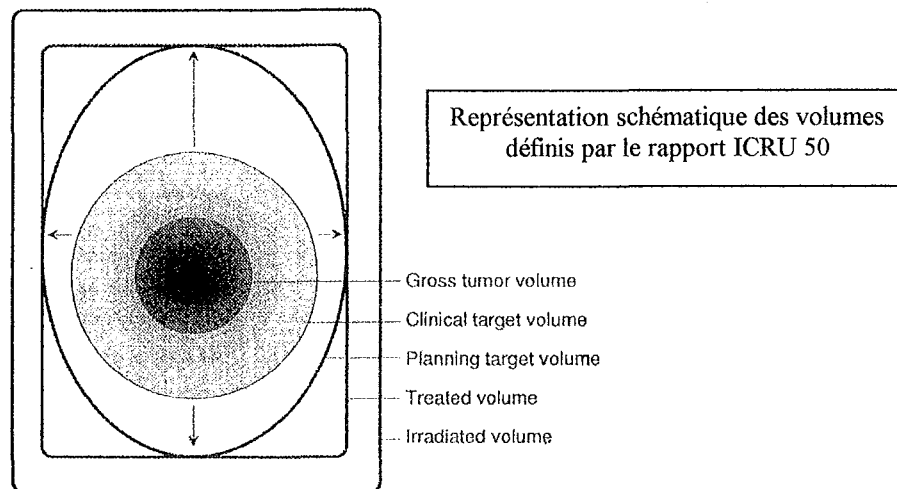
Les MLC doivent être focalisés (voire doublement focalisés) pour diminuer la largeur de la pénombre et pour que celle-ci soit constante en fonction de l'ouverture du collimateur.

Idéalement, la dose prescrite devrait être délivrée en tous points du PTV et à lui seul. Toutefois, les limites techniques de l'irradiation (pénombre, limites de champ en marches

d'escaliers, contrainte balistiques) ne permettent pas, le plus souvent, de répondre à cet objectif. Ceci a conduit à la définition de deux volumes supplémentaires : le volume traité et le volume irradié.

Le volume traité (« treated volume » ou TV) est le volume inclus dans l'enveloppe isodose définie par le radiothérapeute comme étant la dose minimale capable d'assurer l'objectif thérapeutique (par exemple isodose 95% pour un traitement à visée curative).

Le volume irradié (irradiated volume ou IV) est le volume qui reçoit une dose considérée comme significative en terme de tolérance du tissu sain (par exemple isodose 50%).



4.1.2.3.4. Calcul et optimisation de la distribution de dose (Dosimétrie 3D) :

Le calcul prévisionnel des distributions de dose au sein du patient virtuel est indispensable à une pratique conformationnelle de la radiothérapie, car il laisse le maximum de liberté dans le choix de la balistique et l'optimisation des différents faisceaux.

Une fois la balistique déterminée, les logiciels de dosimétrie en trois dimensions vont calculer la répartition de la dose dans les tissus, tenant compte des caractéristiques physiques des faisceaux (type de rayonnement, énergie), des caractéristiques géométriques des faisceaux (balistique, taille, forme, caches, coins) et des données anatomiques du patient.

Idéalement, les logiciels dosimétriques devraient tenir compte de l'hétérogénéité tissulaire pour le calcul de la distribution de dose. Toutefois, dans le cas de la radiothérapie conformationnelle de la prostate, l'injection intraveineuse de produit de contraste avec prise de contraste massive de la vessie rend pour l'instant difficile la prise en compte de l'hétérogénéité tissulaire.

Les critères dosimétriques d'aide au choix d'un plan de traitement optimal sont détaillés dans le chapitre « Critères objectifs dosimétriques et biologiques d'aide au choix d'un plan de traitement ».

4.1.2.4. Contrôle de qualité en radiothérapie conformationnelle :

L'objectif de l'assurance qualité en radiothérapie est de permettre aux patients de recevoir dans les meilleures conditions la dose prescrite par le radiothérapeute, de détecter rapidement les erreurs éventuelles afin qu'elles puissent être corrigées à temps et de veiller au bon déroulement des traitements.

Par rapport aux traitements conventionnels, l'effort requis pour l'assurance qualité des traitements conformationnels est plus important puisqu'il doit englober la totalité du matériel et des étapes utilisées. Le nombre des contrôles qualités augmente avec la complexité de la méthode employée et chaque méthode nécessite des contrôles propres aux caractéristiques qui la déterminent. Par exemple, les contrôles qualités des traitements dynamiques sont différents de ceux des traitements statiques.

Le contrôle du matériel (contrôles des accélérateurs, des collimateurs, des logiciels, contrôles de la dose absolue et de la distribution de la dose calculée sur fantômes) appartient aux physiciens et est soumis aux recommandations de la Société Française des Physiciens d'hôpitaux¹⁷⁶.

Chaque étape d'une radiothérapie conformationnelle comporte un risque d'erreur ayant des conséquences différentes : la planification du traitement et la mise en œuvre du traitement sous l'appareil sont les deux étapes qui comportent le plus de risque. Elles doivent donc être traitées avec une attention particulière par un programme d'assurance qualité.

Les contrôles de la réalisation du traitement comportent un contrôle de la mise en place du patient (contrôle de la balistique) et un contrôle de la dose réellement délivrée au patient. Le contrôle de la balistique est assuré par la réalisation de films gammagraphiques ou de d'imageries portales. Les images obtenues sont comparées aux DRR (alors qu'en radiothérapie conventionnelle elles sont comparées aux clichés radiologiques de simulation) pour valider la mise en place. Le médecin vérifie les limites de champs et les projections du champ par rapport aux structures osseuses identifiables. Le protocole de vérification et de remise en place élaboré au Centre Alexis Vautrin est rigoureux. A la première séance dite « séance blanche » car non traitée, le contrôle s'effectue pour tous les faisceaux. Le traitement ne pourra réellement débuter qu'après validation de cette séance blanche par le médecin. Un contrôle est réalisé au début des deux séances suivantes, mais seulement pour 2 champs orthogonaux, de manière à vérifier l'isocentre et les erreurs de repositionnement en translation et rotation. A l'issue de ces trois contrôles successifs, le médecin doit être capable de détecter une erreur systématique dans le repositionnement du malade. Par la suite, un contrôle hebdomadaire est réalisé pendant toute la durée du traitement. Il faut, par ailleurs, tenir compte de la dose délivrée par la réalisation de ces clichés (environ 7 à 8 cGy) dans la dose totale de traitement. Des logiciels de comparaison d'images (matching) existent pour faciliter le travail du médecin et réduire la subjectivité d'un contrôle visuel. Après les trois premières séances, le médecin choisit deux images portales (correspondant à deux faisceaux orthogonaux) de référence. Des repères osseux particulièrement visibles sont dessinés sur ces images. Les mêmes repères seront dessinés sur les clichés de contrôles hebdomadaires. Le logiciel, par superposition des repères osseux, est capable de quantifier les différences de positionnement en translation et rotation du malade entre les deux séances. Si cette différence dépasse une valeur limite définie par le médecin, une procédure de remise en place est enclenchée.

Le contrôle de la dose réellement délivrée au patient passe par la mesure in vivo de la dose. Les volumes d'intérêt (volume cible et/ou organes à risque) sont situés en profondeur et inaccessibles à la mesure directe. Les mesures de la dose absorbée sont donc effectuées en des points facilement accessibles et repérables (peau du patient, cavités naturelles) et situés de telle manière qu'il soit possible d'en déduire la dose absorbée au niveau des points d'intérêt (point de prescription, organes à risque). On pourra réaliser trois types de mesures :

- Mesure de la dose à l'entrée sur l'axe du faisceau
- Mesure de la dose à la sortie sur l'axe du faisceau
- Estimation des doses internes, par calcul à partir des doses mesurées à l'entrée et à la sortie

En général, la dose d'entrée permet de vérifier l'exactitude du positionnement du patient par rapport à la machine et du calcul du nombre d'unités moniteurs ou du temps d'irradiation.

La dose de sortie permet de vérifier s'il n'y a pas eu d'erreur dans la prise en compte de la morphologie du patient pour le calcul de dose.

De manière courante, au Centre Alexis Vautrin, les mesures in vivo sont faites lors de la première ou deuxième séance et permettent de détecter des erreurs systématiques issues de la phase de préparation du traitement.

4.1.2.5. Difficultés particulières de la radiothérapie conformationnelle appliquée à la prostate :

Le repositionnement des champs en radiothérapie externe repose sur des repères extérieurs considérés comme fixes par rapport au volume cible.

La correspondance entre ces repères extérieurs et les structures profondes (volume cible et tissus sains) dépend directement de la position du patient. En d'autres termes, la zone irradiée, lorsqu'on projette les limites du champ selon l'axe du faisceau, dépend de la position relative du patient par rapport au faisceau. La qualité du repositionnement du malade est une composante essentielle à la reproductibilité quotidienne du traitement.

Par ailleurs, les repères cutanés peuvent eux-mêmes bouger par rapport aux structures profondes du fait de l'élasticité des tissus sous-cutanés. Pour un patient bien repositionné, c'est le champ d'irradiation lui-même qui peut être mal positionné par déplacement relatif des repères extérieurs.

Enfin, les tissus et organes profonds, qu'ils soient tumoraux ou sains, ont leur propre mobilité par rapport aux structures fixes osseuses, ajoutant une difficulté supplémentaire à la mise en correspondance, lors de chaque séance, des limites de champs avec les limites du volume cible. Dans le cas particulier d'une irradiation prostatique, certains organes sont creux (vessie, rectum) et leur variation de remplissage, au cours du temps, influence leur mobilité et, nous le verrons par la suite, celle du volume cible (prostate et vésicules séminales).

Ces problèmes sont devenus cruciaux avec l'avènement des techniques modernes d'irradiation (radiothérapie conformationnelle). Cette radiothérapie moderne a été créée dans le but d'adapter la taille des champs pour réduire le volume de tissus sains irradié en espérant un bénéfice en terme de toxicité à dose égale, ou la possibilité d'augmenter la dose, sans majorer la toxicité. Toutefois, paradoxalement, l'amélioration de la conformation du champs au volume cible (CTV) augmente, de façon considérable, le risque de voir une partie de ce volume en dehors de la zone traitée au cours de certaines

séances. Il est donc essentiel de mettre en œuvre des mesures permettant d'assurer au mieux, à chaque séance, le repositionnement du CTV à l'intérieur du volume traité. Le respect strict de ces mesures permet de réduire les marges à ajouter autour du CTV tenant compte des incertitudes de repositionnement (set up margin) et des mouvements internes (internal margin).

4.1.2.5.1. Repositionnement du patient et contention :

L'utilisation d'une contention est supposée améliorer la probabilité de faire correspondre la zone effectivement irradiée au volume cible. La contention est une structure fixe dans l'espace, attachée à la table de traitement. Elle est moulée, au plus près, à la forme du patient, améliorant ainsi la reproductibilité du repositionnement entre les séances et aidant le patient à conserver sa position pendant toute la durée de la séance d'irradiation.

Notons également qu'un système de contention efficace devrait permettre de réduire le degré de coopération du patient dans son repositionnement quotidien et, de fait, pourrait permettre une réduction globale du temps de repositionnement.

L'une des priorités est d'assurer au patient un certain confort permettant le maintien de la position de traitement pendant la durée d'une séance. Quelle que soit la complexité de la contention mise en œuvre, des moyens simples permettant d'améliorer le confort du malade sont disponibles et ne doivent pas être négligés : coussins sous la tête, matelas, supports mousses sous les genoux pliés en décubitus, ajout de plaques de plexiglas latéralement pour le maintien des bras.

La fabrication d'une contention personnalisée nécessite une bonne compréhension des enjeux pour le malade, car son efficacité dépend pleinement du soin accordé à sa confection.

Pour être efficace, une contention doit s'étendre largement de part et d'autre de la zone à traiter. Ainsi, pour une immobilisation pelvienne, la région lombaire, les hanches et les cuisses, voire les genoux, doivent être fermement immobilisés dans une seule et même contention.

Trois grands types de contention sont décrits dans le cadre d'une irradiation prostatique conformationnelle¹⁷⁷.

✓ Contention en polyuréthane (marque Alpha Cradle™) :

– Confection :

La confection d'une contention en polyuréthane requiert une coquille de polystyrène expansé, un jeu de deux bouteilles d'agents chimiques permettant la fabrication de mousse de polystyrène et un sac en polyvinyle.

La coquille de polystyrène est constituée d'une plaque de 150×90 cm et 2.5 cm d'épaisseur, avec des bords d'environ 15cm de haut de chaque côté, voire à l'extrémité si la contention dépasse les pieds.

On place le patient sur cette plaque avant d'entamer la confection de la contention. Ceci permet à l'équipe médicale de chercher la meilleure position de traitement et au patient de se familiariser avec cette position. Cette étape permet également la confection de pièces de supports en polystyrène permettant un meilleur confort. Dans le cas d'une irradiation prostatique, on place une pièce de support triangulaire sous les genoux pour permettre une légère flexion des membres inférieurs. La position de ces pièces est notée sur la plaque, patient en place. Une fois le patient retiré, elles sont fixées à la plaque. La plaque est alors placée dans un grand sac de polyvinyle. Le

contenu des deux bouteilles d'agents chimiques est mélangé et secoué. La mousse de polystyrène ainsi obtenue est versée uniformément sur la plaque à l'intérieur du sac. L'air est évacué et le sac est hermétiquement fermé. L'ensemble du dispositif est immédiatement placé sur la table de traitement. Le patient monte sur un petit escabeau au pied du dispositif puis s'allonge en arrière dans la contention et cherche à retrouver la position de traitement. Un contrôle visuel (lasers) voir scopique est réalisé pour adapter la position du patient jusqu'à ce qu'il soit à plat et droit. Le sac peut être hissé entre les jambes du patient et sur les bords des jambes pour en mouler l'empreinte. La ligne sagittale sera marquée sur la zone surélevée entre les jambes. La mousse commence à sécher en dix minutes et requiert dix minutes supplémentaires pour devenir parfaitement dure. Comme toute procédure médicale, il est essentiel que l'ensemble de l'ensemble du processus (étapes de confection mais également objectifs et enjeux) soit expliqué au patient avant de débiter, facilitant ainsi sa collaboration.

– *Toxicité :*

Les mousses de polyuréthane renferment différents types de diisocyanate, substance potentiellement dangereuse. La mousse utilisée dans la marque Alpha Cradle™, par exemple, renferme un diisocyanate non toxique. Il est indispensable que les utilisateurs obtiennent des informations toxicologiques sur le produit utilisé et s'assurent que ce dernier a bien été testé.

– *Effet sur la dose :*

Les effets de la contention en polystyrène sur la dose en profondeur sont faibles comparativement aux autres sources d'hétérogénéité de dose ignorées en pratique courante (irrégularités du contour externe, cavités aréiques, densité osseuse).

L'effet sur la dose à la surface peut être pris en compte, surtout pour les faisceaux d'énergie ≤ 4 MV traversant plusieurs centimètres de polystyrène. Dans le cas d'une irradiation où le respect de la dose à la peau a son importance (par exemple un champ tangentiel pour un sein), l'épaisseur du polystyrène peut être réduite, dans les limites du champ d'irradiation, voire des volets peuvent être découpés.

Pour une irradiation prostatique de telles considérations ne rentrent pas en compte.

✓ *Coquille sous-vide :*

Il s'agit d'un sac en uréthane remplie de petites billes de polystyrène. Il existe des sacs de tailles et de formes variables en fonction du site anatomique à irradier. Le patient est placé sur le sac puis le vide est réalisé à l'intérieur du sac, grâce à une pompe reliée à une valve. Pendant que le vide est créé, le sac est maintenu en contact rapproché avec la peau du patient. Quand l'air est totalement évacué, la contention devient rigide.

L'intérêt de ce système est que chaque contention peut être utilisée pour plusieurs patients (réduction des coûts). Son inconvénient est sa fragilité avec le risque de percer le sac (manipulations, bijoux) en cours de traitement. Il faut alors refaire une nouvelle contention et l'ensemble de la simulation virtuelle doit être reprise.

✓ *Contention thermoplastique :*

– *Confection :*

Ce type de contention a été décrite pour l'immobilisation pelvienne de patients traités pour cancer de la prostate en position de procubitus¹⁷⁸. On les retrouve pour l'immobilisation des patients en radiothérapie ORL.

Le matériau thermoplastique est disponible sous la forme de plaques d'épaisseurs différentes (2-3 mm) avec ou sans perforations. Les plaques perforées sont utilisées en ORL. Pour la contention pelvienne, on utilise plutôt des plaques pleines. La plaque est ramollie dans un bain d'eau chaude à 70°C puis moulée sur le patient en décubitus

ventral. La plaque est étendue pour couvrir le patient depuis le bas de la région dorsale jusqu'à mi-cuisses. Après refroidissement (7-10 min), la plaque se solidifie à nouveau en gardant la forme du patient. La contention ainsi obtenue est attachée à la table de traitement, de part et d'autre du patient et entre ses cuisses.

Le repositionnement des pieds peut être amélioré par l'utilisation d'un bloc de polystyrène avec deux encoches placées au niveau des chevilles.

– *Effet sur la dose :*

Les effets de la contention thermoplastique sur la dose en profondeur sont faibles comparativement aux autres sources d'hétérogénéité de dose ignorées en pratique courante (irrégularités du contour externe, cavités aréiques, densité osseuse).

Ici encore, pour une irradiation pelvienne, l'effet de la contention sur la dose à la peau ne rentre pas en compte.

L'efficacité et le bénéfice d'une contention pelvienne ont été rapportés dans la littérature. Au total, sur la base des études comparatives, l'utilisation d'Alpha Cradle permet la réduction de l'erreur moyenne de 6-8 mm à 3-4 mm^{179,180}. Cette réduction est due à la diminution des grosses erreurs (> 5 mm). Quant à l'aquaplast, moins étudié, il réduit les mouvements du patient selon les axes antéro-postérieurs et cranio-caudal, ce qui est d'une importance capitale pour les traitements de la prostate. En effet, les deux principaux organes à risque se trouvent dans ces axes. Dans la direction latérale, la réduction du mouvement est moindre¹⁸¹. Pour l'utilisation de sacs à vide, nous n'avons pas retrouvé de références portant sur une étude comparative. Précisons également que l'efficacité des moyens d'immobilisation est fonction de l'anatomie du patient : la réduction de l'erreur est nulle pour les patients obèses ou les patients avec une circonférence abdominale > 105 cm¹⁸¹.

Hanley et al.¹⁸² ont quantifié, de façon retrospective, les erreurs de repositionnement des champs d'irradiation chez 50 patients traités par radiothérapie conformationnelle pour un cancer de la prostate. Tous les patients ont été traités en procubitus avec contention thermoplastique s'étendant depuis le bas du dos jusqu'à mi-cuisse. Chaque patient est passé initialement au simulateur pour réalisation d'un film de simulation pour chaque champ (6 champs). La qualité du repositionnement du malade a été étudiée par « matching ». Des images portales ont été réalisées à la première séance (6 images) puis chaque semaine (3 images), pendant tout le traitement. Les images portales et les clichés de simulation ont été numérisés. Le décalage en translation et en rotation est quantifié automatiquement, grâce à un logiciel de superposition des structures anatomiques préalablement dessinées par le médecin sur les différents clichés.

Pour un patient, l'erreur de repositionnement dans une direction donnée est décomposée en une erreur systématique et une erreur aléatoire. L'erreur systématique est définie comme la moyenne du déplacement du patient dans cette direction au cours de l'ensemble du traitement. L'erreur aléatoire est définie comme les variations du déplacement autour de cette moyenne.

Erreurs de repositionnement (1 déviation standard) chez 50 patients traités avec contention

Erreur en translation (mm)									Erreur en rotation	
Systématique			Aléatoire			Combinées				
L	C-C	A-P	L	C-C	A-P	L	C-C	A-P	Axe C-C	Axe A-P
± 1.9	± 1.4	± 1.3	± 2	± 1.7	± 1.9	± 2.7	± 2.2	± 2.3	± 0.9°	± 0.6°

L = Latérale; C-C = Cranio-Caudal / A-P = Antéro-Postérieur

Les auteurs font remarquer les excellents résultats obtenus avec leur système de contention, leur protocole de repositionnement du malade et leur contrôle de qualité hebdomadaire. L'amplitude des erreurs de repositionnement est largement inférieure à la marge utilisée par cette équipe pour passer du CTV au PTV (marge de 1 cm dans toutes les directions réduite à 0.6 cm vers le rectum). Toutefois, ces marges doivent également tenir compte des mouvements internes et les auteurs ne préconisent pas de les réduire.

En analyse multivariée, la contribution principale à l'erreur globale, dans toutes les directions, est représentée par l'erreur aléatoire plus que par l'erreur systématique. Toutefois, puisque l'erreur globale reste minime, chercher à réduire l'erreur aléatoire par des contrôles de films quotidiens serait de peu de bénéfice pour une surcharge de travail conséquente.

Rosenthal et al.¹⁸⁰ ont repris l'ensemble des gammagraphies de 22 patients traités à l'Université de Californie par radiothérapie conformationnelle. Dix d'entre eux ont été irradiés avec une contention (Alpha Cradle™), les douze autres ont été traités, également en décubitus dorsal, mais sans contention.

Par superposition des repères osseux entre les gammagraphies de contrôle réalisées en cours de traitement et les clichés de simulation réalisés avant traitement, les auteurs ont quantifié la « variation de simulation à traitement » (déviations de l'isocentre d'un champ traité par rapport à l'isocentre du champ simulé correspondant).

Les auteurs ont également étudié la « variation de traitement à traitement ». Elle est définie, pour chaque gammagraphie d'un patient donné, comme la variation par rapport à la position moyenne des gammagraphies pour ce patient. En d'autres termes, la « variation de traitement à traitement » représente la déviation d'une gammagraphie par rapport à la moyenne des déviations observées chez un patient.

Les résultats pour la « variation de simulation à traitement » sont :

<i>(moyennes en mm)</i>	Contention	Pas de contention
Déplacements isocentre	4 (± 2.6*)	6 (± 4.5*)

* 1 déviation standard

Les auteurs regroupent les déplacements de l'isocentre en intervalles de 2.5 mm :

Déplacement isocentre	Contention	Pas de contention	p
≤ 2.5 mm	24 %	23 %	NS
≤ 5 mm	66 %	43 %	< 0.001
≤ 7.5 mm	92 %	68 %	< 0.001
≤ 10 mm	98 %	85 %	< 0.001

Résultats en pourcentage de gammagraphies

En d'autres termes, parmi les patients immobilisés, le nombre d'erreurs de repositionnement (simulation à traitement) de plus de 5 mm est significativement plus faible.

Les résultats pour la « variation de traitement à traitement » sont également en faveur de la contention puisque la variation moyenne est de 4 mm (±0.8 mm) en cas de contention versus 6 mm (±1 mm) en l'absence d'immobilisation. De plus, le nombre de patients sans contention chez lesquels on observe une « variation de traitement à traitement » > 5 mm

est statistiquement plus élevé que chez les patients immobilisés (67% versus 10% avec $p=0.01$).

Les auteurs concluent que l'utilisation d'une contention diminue significativement les risques d'erreur de repositionnement entre la simulation et le traitement et en cours de traitement.

Soffen et al.¹⁷⁹ ont également apporté des arguments en faveur de la contention. Sept patients ont été inclus de façon prospective. Ils ont été traités en décubitus dorsal avec une contention de type Alpha Cradle™. Des films de contrôle ont été réalisés quotidiennement pendant les cinq premiers jours de traitement (20 films par patient) sans modification du positionnement du patient. Ces gammagraphies ont été comparées aux clichés de simulation réalisés avant traitement permettant ainsi de quantifier les erreurs de repositionnement entre la simulation et le traitement.

Le même travail a été réalisé sur un autre groupe de sept patients qui ont été traités selon les mêmes modalités, l'année précédente (données rétrospectives), mais sans contention. Les films de contrôle dans ce groupe (>20 films par patients) étaient réalisés une fois par semaine.

La contention a nettement diminué les erreurs de repositionnement comme on peut le constater dans le résumé des résultats suivant :

	Contention	Pas de contention
Moyenne des écarts de repositionnement par patient (mm)	3.3	8.0
Erreur médiane (mm)	1	3
Corrélation exacte simulation-film (%)	43	22
Erreurs maximales (mm)		
<i>Cranio-caudale</i>	6	10
<i>Antéro-postérieure</i>	6	15
<i>Latérale</i>	7	13

La moyenne des écarts de repositionnement par patient et la valeur médiane des erreurs de repositionnement sont nettement en faveur de la contention.

La correspondance exacte du cliché de contrôle avec le cliché de simulation initial est observée dans 43% des cas en cas de contention versus 22% sans contention.

Le plus grand bénéfice de la contention est observé dans le sens antéro-postérieur, sur les champs latéraux.

Toutefois, une réserve doit être formulée sur la méthodologie de cette étude comparant des données prospectives et quotidiennes à des données rétrospectives et hebdomadaires.

Bentel et al.¹⁸³ ont étudié rétrospectivement les erreurs de repositionnement chez 74 patients. Une partie des patients (44) a bénéficié d'une immobilisation personnalisée (Alpha-cradle) et l'autre pas (30). Des films de simulation (référence) ont été obtenus pour chaque champ, et des films de contrôle ont été réalisés de façon hebdomadaire pendant toute la durée du traitement. Le médecin réclamait un repositionnement du champ en cas de décalage significatif de l'isocentre (≥ 5 mm). La reproductibilité (hebdomadaire) du repositionnement du malade peut être quantifiée par la fréquence des demandes médicales de décalage de l'isocentre en cours de traitement.

Fréquence des demandes de déplacements d'isocentre (%)	Contention	Pas de contention
Cranio-caudale	4.6	5.6
Antéro-postérieure	12.6	5.1
Latérale	18.0	12.2
Total	23.1	17.4

Ainsi, on constate le bénéfice d'une contention puisque la demande de correction d'isocentre est réduite de 23.1 % à 17.4 % en cas d'immobilisation., soit une réduction d'un quart. Cette réduction s'observe essentiellement pour les déplacements latéraux et antéropostérieurs. La contention n'apporte pas de bénéfice dans la direction craniocaudale. Ceci s'explique par la possibilité d'utiliser à la fois les repères antérieurs et les repères latéraux pour le repositionnement craniocaudal qui est, de fait, de meilleure qualité, même en l'absence de contention.

Song et al. ¹⁸¹ ont effectué une étude rétrospective de la reproductibilité du positionnement de 62 malades, traités en décubitus dorsal, sans ou avec différents types de contention. Les patients sont répartis en quatre groupes :

- ✓ Groupe 1 : pas d'immobilisation (20 patients)
- ✓ Groupe 2 : contention de type Alpha Cradle™ allant des lombes aux cuisses (8 patients)
- ✓ Groupe 3 : contention de type Alpha Cradle™ allant des hanches jusqu'en dessous des genoux (10 patients)
- ✓ Groupe 4 : mousse de polystyrène toute prête, non personnalisée, placée sous les genoux pour les immobiliser (14 patients)
- ✓ Groupe 5 : contention thermoplastique entourant l'abdomen et le pelvis jusqu'à mi-cuisse associée à une contention Alpha Cradle™ pour la partie inférieure des jambes et les pieds.

Les films de contrôle sont réalisés toutes les semaines. Seuls les déplacements ≥ 5 mm sont considérés comme significatifs et conduisent à une correction de l'isocentre.

	Fréquence des déplacements (%)		
	Craniocaudal	Latéral	Antéropostérieur
Groupe 1	18	9	15
Groupe 2	26	14	9
Groupe 3	19	17	13
Groupe 4	16	11	10
Groupe 5	9	32	6
Significativité	$p=0.03$	$p<0.001$	NS

La contention thermoplastique (groupe 5) permet la plus faible probabilité de déplacement craniocaudal et antéropostérieur. Inversement, elle est responsable des plus fortes probabilités de déplacement latéral. Aucune des autres contentions n'a apporté de bénéfice en terme de repositionnement.

Garcia et al. ¹⁸⁴, à Avignon, ont également comparé la reproductibilité du repositionnement avec et sans contention. Une première analyse a comparé 26 patients (groupe A) traités par radiothérapie conventionnelle sans contention personnalisée et 30 patients (groupe B) traités par radiothérapie conformationnelle avec une contention en polyuréthane de type Alpha Cradle™. Chaque cliché de contrôle était superposé à son film

de simulation correspondant pris avec le même agrandissement. Le décalage de l'isocentre « réel » par rapport à l'isocentre « théorique » constitue l'erreur de repositionnement. Ces écarts sont consignés dans les trois directions (latérale, antéro-postérieure, craniocaudale). Dans 95% des contrôles, l'amplitude des décalages observés passait de 18 à 10 mm dans la direction latérale et de 16 à 8 mm dans la direction antéropostérieure pour les groupes A et B respectivement. Ce bénéfice de la contention n'a pas été retrouvé dans la direction craniocaudale, l'amplitude des écarts augmentant paradoxalement de 8 à 18 mm. Ce mauvais positionnement dans le sens tête-pieds trouve 2 raisons essentielles : les patients peuvent se placer différemment dans la coque car le bassin est de forme tubulaire et n'offre pas toujours de repères anguleux, de plus il n'existe, dans ce mode de contention, qu'un seul point de repère sur le patient, constitué par le tatouage antérieur. Un point aussi peu fiable (du fait des mouvements de la peau) rend la procédure très imprécise malgré l'utilisation d'un système de contention sophistiqué.

Les enseignements tirés de cette première évaluation ont conduit à modifier certains éléments de la procédure de centrage avec, notamment, l'introduction d'un repère supplémentaire sur le patient au niveau tibial (zone de faible mobilité cutanée). Une nouvelle évaluation a été réalisée chez un troisième groupe de 30 patients (groupe C). Dans 95% des contrôles, l'analyse a montré une amplitude des écarts de 8 mm dans la direction latérale, 6 mm dans la direction antéropostérieure et surtout 6 mm dans la direction craniocaudale.

Les difficultés du repositionnement sans contention ont été soulignées par Huddart et al.¹⁸⁵. Les auteurs ont repris les films de contrôle hebdomadaire de 90 patients. Le traitement était réalisé en décubitus dorsal sans contention personnalisée. Deux films de simulation orthogonaux (1 antérieur et 1 latéral) ont été réalisés avant traitement, suivis en cours de traitement, de deux films de contrôle toutes les semaines. Le décalage de l'isocentre a été mesuré en translation dans deux directions pour chacun des films :

- ✓ décalages *Antérieur* droite-gauche (Ant d-g) soit le décalage latéral
- ✓ décalage *Antérieur* supéro-inférieur (Ant s-i) soit un décalage craniocaudal
- ✓ décalage *Latéral* antéro-postérieur (Lat a-p) soit le décalage antéro-postérieur
- ✓ décalage *Latéral* supéro-inférieur (Lat s-i) soit un décalage craniocaudal également

Pour mieux appréhender la signification clinique de ces déplacements, une valeur seuil significative de 5 mm a été choisie. Un déplacement inférieur à ce seuil était considéré comme acceptable.

	Ant d-g	Ant s-i	Lat a-p	Lat s-i
Erreur moyenne (mm)	2.5	3.2	4.2	2.8
% d'erreurs > 5 mm	11	22	35	16

L'erreur moyenne de repositionnement varie entre 2.5 et 3.2 mm sauf dans la direction Lat a-p (=antéro-postérieure) pour laquelle le déplacement est plus important (4.2 mm).

Au total, 59% des patients ont eu au moins une erreur de plus de 5 mm. La précision a été meilleure dans la direction Ant d-g (décalage latéral) avec 11% d'erreur > 5 mm. Au contraire, la direction Lat a-p (décalage antéro-postérieure) est la moins fiable avec 35% d'erreurs > 5 mm.

Les auteurs concluent qu'il existe un taux significatif d'erreurs de repositionnement pour les patients traités sans contention, essentiellement dans la direction antéro-postérieure. Ils préconisent, en l'absence de contention, une marge de 6 mm pour couvrir 95% des erreurs de repositionnement dans les directions latérales et craniocaudales et 9 mm pour couvrir

95% des erreurs antéro-postérieures (ces marges ne tiennent pas compte des mouvements internes).

Pour certains auteurs, toutefois, le bénéfice d'une contention n'est pas évident.

Bieri et al.¹⁸⁶ étudient de façon rétrospective les films de contrôle de 40 patients traités en décubitus dorsal par radiothérapie conformationnelle sans contention personnalisée. Comparés aux films de simulation, la déviation cranio-caudale moyenne est de 0 mm sur les champs antéro-postérieurs (extrêmes -7 à +5 mm) et 0 mm sur les champs latéraux (extrêmes -10 à +3 mm). La déviation latérale moyenne est de 0 mm sur les champs antéro-postérieurs (extrêmes -4 à +1 mm). Par contre, la déviation antéro-postérieure moyenne est de 5 mm sur les champs latéraux (extrêmes 0 à +10 mm).

Les auteurs ont recherché la cause de l'erreur systématique observée dans la direction antéro-postérieure. Ils ont identifié un insert flexible responsable d'un affaissement de la table de traitement sous le poids du patient. Son remplacement par un insert dur en fibre de carbone a permis la disparition de cette erreur systématique sur les films de contrôle réalisés chez 10 patients.

Cette étude est intéressante dans sa démarche, conduisant à l'identification et à la correction d'une cause d'erreur systématique de repositionnement. Les auteurs concluent que le repositionnement quotidien d'un malade, pour irradiation conformationnelle, peut être réalisé sans contention, avec une reproductibilité satisfaisante.

Pour Malone et al.¹⁸⁷, le traitement en procubitus avec contention thermoplastique est à l'origine d'une majoration de la mobilité prostatique interne induite par la respiration abdominale. Le retrait de la contention permet, à lui seul, de réduire significativement cette mobilité. Les auteurs soulignent que les institutions utilisant une immobilisation thermoplastique en procubitus devraient garder à l'esprit la mobilité respiratoire de la prostate et en tenir compte dans la définition du PTV. L'utilisation d'un support creux sous le patient pourrait permettre le déplacement antérieur du contenu abdominal plutôt que dans le pelvis et réduire les déplacements de la prostate induits par la respiration. Les résultats de cette étude sont plus précisément abordés dans le chapitre « Mouvements internes de la prostate et des vésicules séminales ».

Nuting et al.¹⁸⁸ proposent une étude prospective randomisée réalisée au Royal Marsden visant à évaluer l'impact d'un système de contention personnalisée sur la qualité et la facilité du repositionnement des champs, le temps de simulation et de traitement quotidien, ainsi que le confort du patient. Trente patients traités par radiothérapie conformationnelle ont été inclus. Chacun a été simulé sans contention (décubitus, cale-chevilles) puis avec contention personnalisée (décubitus, cale-chevilles, coquille sous vide en région pelvienne). Les patients ont été randomisés pour débiter le traitement avec la contention (16 premières séances) puis le finir sans la contention (16 dernières séances) ou, à l'inverse, débiter sans et finir avec la contention. Dans tous les cas, chaque patient a expérimenté le traitement sans et avec contention (essai en cross-over où chaque patient est son propre témoin).

L'utilisation de la contention a entraîné une augmentation significative du temps de simulation ainsi que du temps de traitement quotidien (majoration de 10%). La contention n'a pas réduit l'amplitude des erreurs de repositionnement systématiques, ni celle des erreurs aléatoires. Elle n'est pas à l'origine d'une réduction de la fréquence de repositionnement de l'isocentre en cours de traitement (repositionnement en cas d'erreur systématique > 3 mm observée 3 jours de suite). Les manipulatrices rapportent une plus

grande difficulté au repositionnement quotidien du malade en cas de contention. Les patients ne relèvent pas un plus grand confort avec la contention. En conclusion, l'ajout d'une contention pelvienne personnalisée n'a pas fait la preuve de son bénéfice pour des patients traités en décubitus dorsal avec un cale-chevilles. La fréquence des erreurs de repositionnement > 5 mm est très faible (3%) lorsque le patient est traité sans contention mais au prix d'un contrôle portal fréquent (tous les jours la première semaine puis 2 à 3 fois par semaine) et d'un protocole de repositionnement rigoureux en cas d'erreur systématique. .

4.1.2.5.2. Mouvements internes de la prostate et des vésicules séminales :

La qualité du repositionnement permet de réduire la marge à ajouter autour du CTV pour définir le PTV. Toutefois, cette marge doit également tenir compte des mouvements internes du volume cible (prostate et vésicules séminales).

Certains organes à risque au niveau pelvien sont creux (vessie, rectum). Leur volume est variable dans le temps, en fonction de leur degré de remplissage. Le volume relatif de ces organes à risque inclus dans le champ d'irradiation peut donc varier d'une séance à l'autre, avec des implications en terme de toxicités aiguës et chroniques. Par ailleurs, les rapports de ces organes avec la prostate et les vésicules séminales sont étroits. Les variations de volume des uns influencent la mobilité des autres.

Beard et al.¹⁸⁹ proposent une étude sur la mobilité du volume cible en cours d'irradiation ainsi que des facteurs qui peuvent l'influencer. Les auteurs ont effectué une analyse prospective de 30 patients traités pour cancer localisé de la prostate par radiothérapie conformationnelle avec un système de contention personnalisé. Chaque patient a bénéficié de la réalisation de deux scanners (en position de traitement, vessie vide) : un scanner initial (S1) pour planification du traitement conformationnel et un deuxième scanner (S2) durant la quatrième semaine de traitement. Les volumes d'intérêt ont été dessinés sur toutes les coupes puis reconstruits en trois dimensions et projetés en mode Beam Eye View sur un plan antérieur et un plan latéral. Pour pallier les erreurs de repositionnement entre les deux scanners, une correction a été appliquée (translation, rotation) dans les deux plans (antérieur, latéral) pour amener à se superposer les limites des structures osseuses. Les mouvements de la prostate et des vésicules entre les deux scanners ont été quantifiés, pour chaque patient, dans les deux plans. Les décalages (distance maximale) ont été mesurés au niveau de cinq bords pour la prostate (droit, gauche, antérieur, postérieur et inférieur) et de cinq bords pour les vésicules (droit, gauche, antérieur, postérieur et supérieur). Les bords inférieurs pour la prostate et supérieurs pour les vésicules n'ont pas été pris en compte en raison de la difficulté pour les identifier.

Mouvements des bords de la prostate

Bords	Moyenne (mm)	Maximum (mm)	> 5 mm (%)	> 10 mm (%)
Antérieur	2	10	20	0
Postérieur	3	13	23	3
Droit	1	5	0	0
Gauche	0	4	0	0
Inférieur	1	8	7	0

Mouvements des vésicules

Bords	Moyenne (mm)	Maximum (mm)	> 5 mm (%)	> 10 mm (%)
Antérieur	3	22	20	7
Postérieur	3	16	20	3
Droit	0	4	0	0
Gauche	0	5	0	0
Supérieur	3	14	23	3

La prostate et les vésicules apparaissent comme des structures mobiles. On constate que la fréquence et l'amplitude des déplacements sont plus importantes dans les directions antéro-postérieures et supéro-inférieures que dans la direction latérale (droite-gauche). Les déplacements se distribuent autour d'une moyenne relativement faible ≤ 5 mm. Toutefois, ces valeurs moyennes ne doivent pas occulter les valeurs maximales observées qui peuvent s'élever entre 13 et 22 mm. Au total, un patient sur cinq a présenté un décalage > 5 mm sur au moins un des bords étudiés.

Dans l'étude des facteurs influençant la mobilité du volume cible, les différences de volume vésical entre les deux scanners n'ont pas été retrouvées comme significativement corrélées aux déplacements des organes cibles. Remarquons que les deux tomодensitométries ont été réalisées vessie vide, ce qui a, sans aucun doute, influencé le résultat. Par contre, les variations de volume et le diamètre rectal entre les deux scanners ont été retrouvées comme significativement corrélées aux déplacements des organes cibles.

Au total, la prostate et les vésicules sont mobiles autour d'une position moyenne. Si au moment du scanner initial, ces organes sont situés à proximité de leur position moyenne, alors l'impact des déplacements en cours de traitement sera minimisé. En effet, les déplacements, d'une séance à l'autre, se feront de façon équilibrée autour de la position moyenne. Par contre, si au moment du scanner initial, la position des organes cibles diffère de façon importante de la moyenne, l'impact sur la qualité du traitement délivré peut être substantiel. Dans ces conditions, le volume cible, en cours de traitement, n'est pas, en moyenne, dans la position attendue par rapport aux limites de champs et le traitement n'est pas délivré comme prévu par la dosimétrie. Il y a un risque de sous-dosage du volume cible qui peut être partiellement en dehors du champ lors de la plupart des séances.

L'idéal serait la réalisation de plusieurs scanners initiaux pour définir la position moyenne des organes cibles et établir la planification du traitement autour de cette position moyenne. Ceci n'est pas réalisable en pratique.

L'influence du volume et du diamètre rectal devraient conduire à la réalisation du scanner dosimétrique et de toutes les séances de traitement dans les mêmes conditions de déplétion rectale (rectum vidé). L'opacification rectale lors du scanner initial risque de déplacer les organes cibles par rapport à leur position moyenne.

Schild et al.¹⁹⁰ ont plus précisément étudié l'influence du volume vésical et du volume rectal sur les déplacements du volume cible. Dix-huit patients ont été inclus dans une étude prospective. Chacun a bénéficié de la réalisation d'un scanner (sans contention) avec opacification de la vessie et du rectum par 60 ml de produit de contraste. Secondairement, 120 ml supplémentaires ont été injectés dans le rectum et une nouvelle acquisition scannographique a été réalisée, rectum distendu. Enfin, 11 patients ont reçu une troisième injection de 120 ml dans la vessie avec réalisation d'une dernière série de coupes. Les scanners ont été soigneusement étudiés et les déplacements des bords antérieurs et postérieurs de la prostate et des vésicules séminales, en fonction du degré de réplétion vésicale et rectale, ont été mesurés. Les déplacements latéraux n'ont pas été mesurés car, pour les auteurs, les variations de volume du rectum et de la vessie doivent plus probablement entraîner des déplacements antéropostérieurs par phénomènes de compression.

	Déplacements antérieurs par distension rectale			Déplacements postérieurs par distension vésicale		
	Moyenne (mm)	Médiane (mm)	Maximum (mm)	Moyenne (mm)	Médiane (mm)	Maximum (mm)
Prostate						
Bord antérieur	1	0	5	1	0	5
Bord postérieur	3	1	9	2	2	8
Vésicules						
Bord antérieur	3	1	17	1	0	5
Bord postérieur	2	2	10	1	0	5

La distension rectale a poussé la prostate et les vésicules vers l'avant.

La distension vésicale a poussé la prostate et les vésicules vers l'arrière.

Pour la prostate :

- Le bord antérieur de la prostate n'a jamais été déplacé de plus de 5 mm en réponse à la distension vésicale ou rectale.
- Le bord postérieur de la prostate n'a jamais été déplacé de plus de 1 cm en réponse à la distension vésicale ou rectale.
- Le bord postérieur de la prostate a été déplacé de plus de 5 mm en avant du fait de la distension rectale chez 17 % des patients seulement.
- Le déplacement antérieur moyen du bord postérieur de la prostate du fait de la distension rectale est de 3 mm.
- Le bord postérieur de la prostate a été déplacé de plus de 5 mm en arrière du fait de la distension vésicale chez 9 % des patients seulement.
- Le déplacement postérieur moyen du bord postérieur de la prostate du fait de la distension vésicale est de 2 mm.

Pour les vésicules :

- Les bords antérieur ou postérieur des vésicules ont été déplacés de plus de 5 mm du fait de la distension rectale chez 22 % des patients.
- Les bords antérieur ou postérieur des vésicules n'ont jamais été déplacés de plus de 5 mm en réponse à la distension vésicale.

Les auteurs soulignent que les mouvements de la prostate et des vésicules en fonction du remplissage de la vessie et du rectum pourraient être quantifiés avant traitement par la réalisation de plusieurs scanners avec des degrés de réplétion variables de ces organes creux. Une façon plus simple d'en tenir compte est de réaliser la planification du traitement et toutes les séances dans les mêmes conditions de remplissage rectal et vésical.

Melian et al.¹⁹¹ proposent une étude prospective portant sur 13 patients. Chaque patient a bénéficié de la réalisation de quatre scanners (en procubitus avec contention). Un premier scanner de simulation au cours duquel le rectum a été rempli de 30 cc d'air pour en faciliter la délinéation ultérieure. Un second scanner a été réalisé deux semaines plus tard, avant traitement, pour vérification de la reproductibilité du repositionnement, sans injection d'air dans le rectum. Enfin, les deux autres scanners ont été réalisés durant la troisième semaine de traitement. Le troisième scanner a été obtenu avant et le quatrième après l'injection de 30 cc d'air dans le rectum. Les huit premiers patients ont reçu l'instruction d'uriner 40 minutes avant la réalisation des scanners. Les cinq derniers

patients devaient vider leur vessie juste avant les scanners. Les erreurs de repositionnement entre les différents scanners ont été corrigées par un procédé de superposition des structures osseuses.

Les déplacements moyens (tous patients et tous scanners) du centre des PTV, par rapport au scanner initial, sont de 0.3 mm, -0.7 mm et 0.4 mm dans les directions latérales, antéropostérieures et craniocaudales respectivement. Ces faibles valeurs indiquent que la distribution des déplacements s'est faite symétriquement par rapport à la position initiale. Les déviations standards sont plus importantes avec 1.2 mm, 4 mm et 3.1 mm respectivement.

Les auteurs observent une corrélation très significative entre le volume vésical et le déplacement du PTV dans les directions antéropostérieures et craniocaudales avec une grosse vessie associée à un PTV plus postérieur et inférieur.

Il existe une corrélation très significative entre le volume rectal et le déplacement du PTV dans la direction antéropostérieure avec un gros rectum associé à un PTV plus antérieur. Cette corrélation est moins forte en craniocaudal.

Considérant séparément le PTV situé au-dessus et en dessous de la base de la vessie, les auteurs observent que les déplacements sont significativement plus importants dans la partie supérieure du PTV. La partie supérieure de la prostate et les vésicules séminales semblent avoir une plus grande mobilité que le reste de la glande et sont plus sensibles aux variations de volume de la vessie et du rectum.

Le déplacement du bord antérieur du PTV avec l'augmentation du volume vésical est plus important que celui du bord postérieur. Ceci implique que la prostate se comporte comme une structure non rigide pouvant changer de forme sous la contrainte des pressions. Cette hypothèse est confirmée par la mesure, entre les différents scanners d'un même patient, des variations de la distance entre le bord antérieur et le bord postérieur du PTV. La moyenne et la déviation standard de ces variations sont de 2.4 et 2.6 mm respectivement.

Les HDV du PTV, du rectum et de la vessie sont affectés par la mobilité des différents organes. Le tableau ci-dessous résume les variations des HDV (tous patients confondus).

	Minimum (%)	Maximum (%)	Médiane (%)	Moyenne (%)
Valeurs du V95 du PTV (tous scanners confondus)	79	100	94	94
Variations de la D30 (paroi rectale) par rapport au scanner initial	5	32	22	20
Variations de la D30 (paroi vésicale) par rapport au scanner initial	14	76	40	40

V₉₅ = pourcentage du volume considéré recevant au moins 95 % de la dose de prescription (ou pourcentage du volume considéré entouré par l'isodose 95 %).

D₃₀ = pourcentage de la dose de prescription donnée à 30 % du volume considéré (ou valeur de l'isodose entourant 30 % du volume considéré).

Le V₉₅ du PTV est compris entre 79 et 100 % avec une médiane de 94 %. Donc, la valeur médiane du V₉₅ est 6% inférieure à la valeur théorique du V₉₅ observée sur le scanner initial.

La D₃₀ de la paroi rectale varie, par rapport au scanner initial, dans une proportion de 5 à 32 % avec une médiane de 22 %.

Les variations au niveau de la paroi vésicale sont nettement plus importantes. La D₃₀ de la paroi vésicale varie, par rapport au scanner initial, dans une proportion de 14 à 76 % avec une médiane de 40 %.

Au total, la prostate et les vésicules séminales sont des structures mobiles et plastiques. Cette mobilité est statistiquement corrélée au volume vésical et au volume rectal. Il existe des conséquences dosimétriques sur la couverture du PTV et sur l'irradiation des tissus sains.

Zelevsky et al.¹⁹² ont publié l'étude prospective proposant le plus gros effectif. Cette étude fait référence. Cinquante patients traités par radiothérapie conformationnelle ont été inclus dans l'étude. Chacun d'entre eux a bénéficié de la réalisation de 4 scanners, en position de traitement, avec contention : 1 scanner initial préthérapeutique, 1 scanner le premier jour de traitement, 1 scanner à la quatrième semaine de traitement et enfin 1 scanner la dernière semaine. Les patients devaient réaliser un lavement la veille et le matin du scanner de simulation (scanner initial) et devaient avaler 250 ml de produit de contraste intestinal une demi-heure avant ce même scanner. De plus, ils devaient vider leur vessie juste avant sa réalisation et 10 cm³ d'air étaient introduits dans le rectum pour en faciliter la délinéation. Pour les trois autres scanners, les patients devaient également uriner juste avant l'acquisition des images mais, pour conserver les conditions de traitement, ni le lavement, ni l'opacification intestinale, ni l'insufflation d'air dans le rectum n'étaient réalisés.

Les erreurs de repositionnement entre les différents scanners ont été corrigées par un procédé de superposition des structures osseuses.

Les résultats moyens des déplacements du centre des organes cibles pour l'ensemble des 50 patients sont résumés dans le tableau suivant.

	Déplacement* Moyenne (mm)	Déplacement* 1 DS (mm)	Déplacement systématique** 1 DS (mm)	Déplacement aléatoire*** 1 DS (mm)
Centre prostate				
Antéropostérieur	-1.2	2.9	2.4	1.6
Craniocaudal	-0.5	3.3	2.7	2.0
Latéral	-0.6	0.8	0.6	0.5
Centre vésicules				
Antéropostérieur	-1.4	4.9	3.9	3.0
Craniocaudal	+1.3	5.5	4.8	2.7
Latéral	-0.8	3.1	2.6	1.7

Les valeurs moyennes négatives représentent un déplacement moyen dans la direction postérieure, caudale ou latérale gauche.

1 DS = 1 dérivation standard.

** déplacements sur les 3 scanners de traitement par rapport au scanner initial.*

*** déplacement sur le scanner initial par rapport à la position moyenne de traitement.*

**** déplacements sur les 3 scanners de traitement par rapport à la position moyenne de traitement.*

Il y a eu, en moyenne pour les 50 patients, un déplacement en cours de traitement du centre de la prostate par rapport au scanner initial principalement vers l'arrière (moyenne = -1.2 mm en antéropostérieur). Les valeurs de la déviation standard indiquent que pour certains patients ce déplacement a également été important en craniocaudal (DS = 3.3 mm en craniocaudal).

De la même façon, il y a eu, en moyenne pour les 50 patients, un déplacement en cours de traitement du centre des vésicules par rapport au scanner initial principalement vers l'arrière (moyenne = -1.4 mm en antéropostérieur) et vers le haut (moyenne = +1.3 mm en craniocaudal). La déviation standard est toutefois élevée dans toutes les directions.

Les déplacements systématiques et aléatoires semblent d'amplitudes équivalentes.

Les auteurs ont également étudié l'influence du volume rectal et du volume vésical sur le déplacement des organes à risque entre les scanners de traitement et le scanner initial.

Pour la prostate, il existe une relation significative entre le déplacement antéropostérieur et le volume rectal.

Pour les vésicules, il existe une relation significative entre le déplacement antéropostérieur et le volume rectal ainsi que le volume vésical (à un moindre degré). La même constatation est faite pour le déplacement craniocaudal des vésicules.

Par ailleurs, il apparaît qu'une vessie et un rectum inhabituellement larges sur le scanner initial ($> 40 \text{ cm}^3$ et $> 60 \text{ cm}^3$ respectivement) sont associés à un déplacement systématique plus important des volumes cibles.

Les auteurs ont combiné leurs résultats concernant le déplacement des bords des organes cibles entre le scanner initial et les scanners de traitement avec leurs résultats précédemment publiés concernant les erreurs de repositionnement du malade en cours de traitement ¹⁸² (cf. chapitre « Repositionnement du patient et contention »). S'inspirant des recommandations du rapport ICRU ^{174,175} (combinaison quadratique des incertitudes) et des recommandations de Goiten ¹⁹³, ils ont calculé les marges qui devraient être théoriquement ajoutées aux différents bords du CTV pour définir le PTV et permettre une couverture du CTV dans 93 % des cas (compromis acceptable entre risque de sous-dosage du CTV et risque de surdosage des tissus sains).

	Marges calculées (mm)	
	<i>Calcul réalisé sur la base des 50 patients</i>	<i>Exclusion des patients avec volume rectal et vésical important</i>
Prostate		
Postérieur	8.1	6.8
Antérieur	4.2	3.6
Supérieur	8.7	6.7
Inférieur	6.8	6.6
Droite-Gauche	5.3	5.0
Vésicules Séminalles		
Postérieur	10.9	8.9
Antérieur	7.4	5.8
Supérieur	9.4	9.4
Inférieur	7.8	8.0
Droite-Gauche	8.7	7.2

Ces marges calculées sont inférieures à celles couramment utilisées, à l'exception de la marge appliquée au bord postérieur. Quand les patients avec un volume vésical $> 40 \text{ cm}^3$ et un volume rectal $> 60 \text{ cm}^3$ au scanner initial sont exclus, des marges encore plus étroites peuvent être utilisées.

Les marges non uniformes utilisées couramment par cette équipe (réduction de la marge postérieure à 6 mm pour préservation du rectum) conduisent à une probabilité de 81 % de couvrir la totalité du CTV par l'isodose 100 %. Une possibilité pour améliorer la couverture du CTV est d'élargir les marges définissant le PTV, mais au prix d'un risque plus élevé de toxicité. L'autre possibilité est d'identifier et de corriger les erreurs systématiques. Ainsi, les auteurs démontrent que si l'un des scanners de traitement est utilisé comme scanner de référence, l'erreur systématique est réduite et la probabilité de couverture du CTV par l'isodose 100 % passe de 81 à 86 %. Sur la base de ces constatations, il est recommandé de réaliser le scanner initial dans des conditions plus proches que les conditions de traitement. Notamment, les auteurs ont décidé de ne plus insuffler d'air dans le rectum lors du scanner initial.

Antolak et al.¹⁹⁴ proposent une évaluation prospective du mouvement de la prostate et des vésicules chez 17 patients.

Tous ces patients ont bénéficié de la réalisation, en plus de leur scanner de simulation, de trois scanners supplémentaires en cours de traitement (toutes les 2 semaines). Le scanner de simulation comme les scanners de traitement ont été réalisés vessie pleine (pour réduire la proportion de paroi vésicale irradiée), sans instruction particulière vis-à-vis du volume rectal et sans opacification.

Les erreurs de repositionnement entre les différents scanners ont été corrigées par un procédé de superposition des structures osseuses.

Les acquisitions scanographiques ont été projetées dans trois plans réalisant trois images planaires de projection (antéropostérieure, latérale et transverse). Le mouvement des volumes cibles entre les scanners de traitement et le scanner initial a été mesuré dans ces trois plans (système de coordonnées X, Y, Z) et rapporté à une valeur unique quantifiant le déplacement global dans les trois dimensions. Les auteurs retrouvent un déplacement en 3D moyen (pour les trois scanners en cours de traitement et pour les 17 patients) de 4.5 mm pour le centre de la prostate et de 4.9 mm pour le centre du CTV (prostate et vésicules).

L'amplitude (1 déviation standard), pour l'ensemble des 17 patients, du mouvement du centre de la prostate et du centre du CTV dans les 3 axes X, Y, Z est résumée dans le tableau suivant. Les auteurs proposent une comparaison avec les résultats de plusieurs autres études.

	Translation (DS) le long d'un axe (mm)		
	<i>Droite-gauche (X)</i>	<i>Cranio-caudal (Y)</i>	<i>Antéro-postérieur (Z)</i>
Prostate	0.7	3.6	3.6
CTV	0.9	3.6	4.1
Althof et al. ¹⁹⁵	0.8	1.7	1.5
Balter et al. ¹⁹⁶	0.9	1.9	2.3
Crook et al. ¹⁷⁰	1.5	5.0	4.1
Melian et al. ¹⁹¹	1.2	3.1	4.0
Roeske et al. ¹⁹⁷	0.7	3.2	3.9
Rudat et al. ¹⁹⁸	2.7	-	5.2
Van Herk et al. ¹⁹⁹	1.3	2.4	3.8
Vigneault et al. ²⁰⁰	2.7	5.1	5.0

Althof, Balter, Crook Vigneault = mesure du déplacement de grains implantés dans la prostate entre le cliché de simulation et les images portales.

Melian, Roeske, Rudat, Van Herk = mesure du déplacement entre le scanner de simulation et les scanners réalisés en cours de traitement.

Toutes les études citées concernent les mouvements de la prostate seule (centre) sauf Van Herk qui tient compte du CTV (prostate + vésicules) et Melian qui tient compte du PTV (CTV + marge).

La prostate paraît peu mobile latéralement, avec une déviation standard assez homogène de l'ordre de 1 mm. Pour les déplacements antéro-postérieurs, dans cette étude, comme dans quatre autres, l'amplitude du déplacement est de l'ordre de 4 mm. Mais deux études évaluent l'amplitude du déplacement dans cette direction à 2 mm approximativement, alors que deux autres l'évaluent à 5 mm. En direction cranio-caudale, les résultats sont encore plus variables, s'étalant de 1.7 mm à 5.1 mm.

Les auteurs étudient également la corrélation entre la mobilité des organes cibles (prostate, vésicules) et le volume de la vessie et du rectum. La mobilité prostatique est significativement liée au volume rectal (mais pas vésical) avec un déplacement antérieur

de la prostate quand le volume rectal augmente. Concernant les vésicules séminales, lorsque le volume vésical augmente, elles ont tendance à se déplacer vers l'arrière, lorsque le volume rectal augmente, elles ont tendance à se déplacer en avant et en direction caudale.

Selon les mêmes principes de calcul que Zelefsky et al.¹⁹², les auteurs combinent l'erreur de repositionnement et le déplacement en cours de traitement, pour calculer une « incertitude combinée » (recommandations ICRU) et en déduire les marges théoriques à appliquer autour du CTV pour définir le PTV (marges permettant au CTV de rester à l'intérieur du PTV dans 95 % des cas). La marge théorique est calculée à 7 mm dans les directions latérale et cranio-caudale, et 11 mm dans la direction antéro-postérieure. La marge nécessaire en antéro-postérieur paraît trop large pour les contraintes de tolérance de dose au rectum. La solution pour réduire cette marge est l'amélioration des erreurs de repositionnement et la réduction de la mobilité prostatique. Reprenant l'ensemble des scanners, les auteurs observent que les volumes rectaux et vésicaux sont constants en cours de traitement mais inférieurs à ceux observés en préthérapeutique. Le plus faible volume en cours de traitement est expliqué par l'irritation induite par l'irradiation. Pour rapprocher les conditions de simulation de celles du traitement, les auteurs préconisent, lors du premier scanner, de ne pas avoir la vessie complètement pleine (notion vague et difficilement applicable en pratique) et de vider le rectum à l'aide d'un lavement. L'autre solution pour réduire la mobilité prostatique serait d'assurer un monitoring de la position de l'organe juste avant, voire pendant chaque séance (grains implantés, voire scanner dans la salle de traitement comme au Mémorial à New York).

Wu et al.²⁰¹ ont proposé une étude récente sur 13 patients. Avant chaque traitement, trois grains d'or étaient implantés dans la prostate du patient (base, milieu et apex), par voie transpérinéale. Le scanner de simulation et les séances de traitement ont été réalisées dans les mêmes conditions, avec une vessie pleine (500 ml d'eau à boire 45 min avant) et un rectum vide (régime sans fibre, prise d'un laxatif oral la veille au soir et évacuation des selles juste avant chaque séance). Deux clichés de simulation latéraux ont été pris avant de débiter le traitement puis digitalisés pour servir de référence. Trois fois par semaine, une image portale latérale de bonne résolution (18 MV) était effectuée permettant la visualisation des grains d'or. Comme la balistique ne comptait pas de champ antérieur, la réalisation de champs orthogonaux n'a pas pu être réalisée et les déplacements ne sont étudiés que dans les directions cranio-caudale et antéro-postérieure.

Les auteurs, après calcul et correction des erreurs de repositionnement, ont mesuré le déplacement de chacun des trois grains d'or ainsi que du centre du triangle formé par les trois grains, survenu entre les clichés de simulation et les images portales réalisées en cours de traitement. Les résultats pour l'ensemble des patients sont les suivants.

	Déplacement antéro-postérieur (mm)		Déplacement cranio-caudal (mm)	
	<i>Moyenne</i>	<i>1 DS</i>	<i>Moyenne</i>	<i>1 DS</i>
Centre	0.7	2.3	0.6	2.1
Grain à la base	1.5	2.9	0.2	2.1
Grain au milieu	0.6	2.4	1.0	2.4
Grain à l'apex	-0.3	2.1	0.5	2.1

DS = Déviation standard

Ces chiffres sont remarquablement bas, avec une déviation standard très étroite dans toutes les directions. Les auteurs rattachent ces bons résultats au strict respect des mesures visant à réduire les variations de volume du rectum et de la vessie entre la simulation et le

traitement. Les mouvements de la prostate ont été plus amples au niveau de la base que de l'apex et plutôt antérieurs et supérieurs. Les auteurs évoquent un apex plus fixe et une base pivotant en arc de cercle autour de ce point. Ils soulignent la nécessité d'une marge non uniforme, tenant compte de ces variations de mobilité entre les différentes parties de la glande.

Malone et al.¹⁸⁷ ont souligné l'existence d'un mouvement de la prostate induit par la respiration. Quarante patients, avec un cancer localisé de la prostate, ont été étudiés. Pour les 20 premiers, l'étude s'est faite uniquement en procubitus avec une contention thermoplastique. Les 20 suivants ont été étudiés en procubitus avec contention thermoplastique dans un premier temps, puis la contention a été retirée et enfin le patient a été placé en décubitus. Trois grains d'or ont été implantés dans l'organe. Le déplacement des grains (position d'un grain en fin d'expiration et en fin d'inspiration) est analysé sous scopie au cours d'une respiration normale et tranquille. L'analyse du déplacement se fait dans la direction cranio-caudale (d_{cc}) sur la scopie antérieure et dans la direction antéro-postérieure (d_{ap}) sur la scopie latérale. Le déplacement total est déduit du théorème de Pythagore ($d_{tot}^2 = d_{cc}^2 + d_{ap}^2$).

Pour l'ensemble des 40 patients, on observe, en procubitus avec contention, un déplacement total moyen de 3.3 ± 1.8 (1 DS) mm (extrêmes : 1-10.2 mm) et 23% des déplacements sont ≥ 4 mm..

Pour les 20 patients qui ont été étudiés en procubitus (avec et sans contention) et en décubitus, on constate que le retrait de la contention thermoplastique (le patient restant en procubitus) s'accompagne d'une réduction significative des mouvements prostatiques induits par la respiration. De la même façon, les mouvements prostatiques secondaires à la respiration sont significativement plus faibles en décubitus (sans contention) par rapport au procubitus avec contention.

Les mouvements prostatiques induits par la respiration résultent probablement de variations de la pression intra-abdominale. Du fait de la contention en procubitus, le contenu abdominal refoulé par le mouvement des diaphragmes ne peut plus se projeter vers l'avant. Il en résulte une augmentation de la pression intra-abdominale qui est transmise au pelvis entraînant le déplacement de la prostate. L'amplitude de ce déplacement va donc dépendre de l'amplitude des mouvements respiratoires, de la rigidité de la contention, de l'anatomie du patient, et du type de respiration (thoracique ou abdominale). Les institutions utilisant une immobilisation thermoplastique en procubitus devraient garder à l'esprit la mobilité respiratoire de la prostate et en tenir compte dans la définition du PTV. L'utilisation d'un support creux sous le patient pourrait permettre le déplacement antérieur du contenu abdominal plutôt que dans le pelvis et réduire les déplacements de la prostate induits par la respiration.

4.1.2.5.3. Décubitus ou procubitus ?

Plusieurs auteurs ont étudié le bénéfice relatif du procubitus et du décubitus dans le traitement conformationnel des cancers de la prostate. L'avantage recherché est celui d'une meilleure épargne des tissus sains permettant d'améliorer le ratio thérapeutique.

Zelefsky et al.²⁰² ont réalisé une étude prospective sur 26 patients présentant un cancer localisé de la prostate. Chaque patient a bénéficié de la réalisation de deux scanners de simulation, l'un en procubitus et l'autre en décubitus. Le plan de traitement (technique conformationnelle à 6 champs) a été préparé dans les deux positions. Les scanners ont été réalisés rectum vide (lavement la veille au soir et le matin des scanners), vessie vide (miction juste avant les scanners) et avec opacification de l'intestin grêle. Le PTV comprenait la prostate et les vésicules avec une marge de 1 cm sauf en arrière (réduction à 6 mm). La paroi rectale, la paroi vésicale et la limite externe de l'intestin grêle ont été dessinés. Les HDV cumulatifs de ces différents volumes d'intérêt ont été calculés et comparés (procubitus versus décubitus).

Les plans de traitements ont été élaborés, quelle que soit la position, selon les mêmes exigences de dose sur le PTV. Ainsi, la dose moyenne et le $V_{95\%}$ du PTV (volume du PTV recevant $\geq 95\%$ de la dose prescrite) sont pratiquement les mêmes pour chaque patient entre procubitus et décubitus ($< 2\%$ de différence absolue).

Si l'on considère les résultats moyens pour l'ensemble des 26 patients, le procubitus apparaît avantageux en terme de dose à la paroi rectale.

	Procubitus	Décubitus	p
Dose moyenne paroi rectale (% de la dose prescrite)	64 % $\pm$ 1.3 (extrêmes : 54-75 %)	72 % $\pm$ 1.05 (extrêmes : 62-85 %)	< 0.05
$V_{95\%}$ paroi rectale (% de volume)	24 % $\pm$ 1.3 (extrêmes : 10-34 %)	29 % $\pm$ 1.3 (extrêmes : 18-49 %)	< 0.05

$V_{95\%}$ = volume recevant une dose $\geq 95\%$ de la dose prescrite

Quand on considère, individuellement pour chaque patient, le bénéfice d'une position par rapport à l'autre en terme de dose moyenne à la paroi rectale (bénéfice reconnu si réduction de la dose moyenne de 5% au moins), 54% des patients tirent avantage du procubitus alors que seulement 4% tirent avantage du décubitus ($p < 0.0002$). Pour 42% des patients il n'y a pas de différence entre les deux positions. Parmi les patients qui ont présenté un avantage pour le procubitus, l'amélioration moyenne (basée sur la différence de % entre procubitus et décubitus) est 12% (extrêmes : 6-20%).

Quand on considère le bénéfice en terme de $V_{95\%}$ (bénéfice reconnu si réduction du $V_{95\%}$ de 5% au moins), 58% des patients tirent avantage du procubitus alors que seulement 4% tirent avantage du décubitus ($p < 0.0002$). Pour 38% des patients il n'y a pas de différence entre les deux positions. Parmi les patients qui ont présenté un avantage pour le procubitus, l'amélioration moyenne est 13% (extrêmes : 6-24%).

Ce bénéfice du procubitus, en terme de dose à la paroi rectale, est rattaché, pour les auteurs, principalement à la grande mobilité des vésicules séminales qui, en décubitus, ont tendance à reculer et à entourer la paroi rectale antérieure. Au contraire, le procubitus semble inverser cette mobilité et écarter le PTV du rectum.

Concernant la paroi vésicale, si l'on considère les résultats moyens pour l'ensemble des 26 patients, on n'observe pas de différence significative entre les deux positions.

	Procubitus	Décubitus	p
Dose moyenne paroi vessie (% de la dose prescrite)	55 % $\pm$ 2.0	55 % $\pm$ 2.3	NS
V _{95%} paroi vessie (% de volume)	29 % $\pm$ 1.75	26 % $\pm$ 2.0	NS

V_{95 %} = volume recevant une dose $\geq$ 95 % de la dose prescrite

NS = Non Significatif ($p > 0.05$)

L'étude du bénéfice individuel, en terme de dose moyenne et de V_{95%} pour la paroi vésicale ne montre pas, non plus, d'avantage d'une position par rapport à l'autre.

Concernant l'intestin grêle, si l'on considère les résultats moyens pour l'ensemble des 26 patients, on constate un avantage du procubitus en terme de volume d'intestin inclus dans le champ.

	Procubitus	Décubitus	p
Volume intestin grêle	28 cc (extrêmes : 0-187 cc)	65 cc (extrêmes : 0-228 cc)	< 0.05

Quand on considère, individuellement pour chaque patient, le bénéfice d'une position par rapport à l'autre en terme de volume d'intestin grêle (bénéfice reconnu si réduction du volume de 5 cc au moins), 73% des patients tirent avantage du procubitus alors que seulement 15% tirent avantage du décubitus ($p < 0.0003$). Parmi les patients qui ont présenté un avantage pour le procubitus, la réduction moyenne du volume intestinal est 72 cc (extrêmes : 6-97 cc).

Mac Laughlin et al.²⁰³ ont cherché à évaluer les bénéfices relatifs de différentes positions de traitement (procubitus à plat, procubitus avec angulation du bassin et décubitus) et de différentes balistiques (6 champs coplanaires versus 4 champs non coplanaires). Les auteurs ont étudié prospectivement 10 patients traités pour cancer de la prostate par radiothérapie conformationnelle. Chaque malade a réalisé, le jour de la simulation, 3 scanners (1 scanner dans chacune des trois positions). Ces 3 acquisitions ont été répétées après 4 à 5 semaines de traitement. Les scanners étaient réalisés vessie vide (miction juste avant) mais sans instruction concernant le rectum (pas de lavement). La paroi rectale et la paroi vésicale ont été dessinées. Chaque patient a bénéficié de la réalisation de 2 plans de traitement à partir de chacun des trois scanners de simulation (6 plans de traitement par malade). Le premier plan de traitement comprenait 6 champs coplanaires (2 latéraux et 4 obliques). Le deuxième comprenait 4 champs non coplanaires (2 latéraux et 2 non coplanaires). Pour chacune de ces balistiques, les HDV rectal et vésical ont été mesurés, d'abord dans l'hypothèse d'un PTV limité à la prostate puis dans celle d'un PTV étendu aux vésicules (marge uniforme de 8 mm).

Concernant la dose au rectum, la position en procubitus avec angulation du bassin a toujours été moins bonne que la position en procubitus à plat et pour des raisons de simplification, les résultats concernant le procubitus avec angulation ne sont pas donnés.

Ainsi, pour chaque patient, 4 HDV ont été comparés (1 HDV décubitus 6 faisceaux, 1 HDV décubitus 4 faisceaux, 1 HDV procubitus 6 faisceaux, 1 HDV procubitus 4 faisceaux) dans l'hypothèse d'un traitement de la prostate seule et dans l'hypothèse d'un traitement de la prostate et des vésicules.

Dans le cas du traitement de la prostate et des vésicules, la différence de pourcentage de volume rectal recevant plus de 80% de la dose prescrite a toujours été en faveur de la position en procubitus (toutes balistiques confondues). Chez 9/10 patients, une différence évidente ($> 10\%$) ou substantielle (5-10%) a été observée. Parmi les patients traités en procubitus, la balistique a été également étudiée. Des différences moins importantes sont observées. Toutefois, pour 9/10 patients, la balistique à 4 champs non coplanaires a été supérieure de façon marginale (2-5%) à évidente ($>10\%$).

Si l'on considère le pourcentage de volume rectal exposé à de hautes doses ($> 90\%$ de la dose prescrite), l'avantage du procubitus est toujours démontré avec une différence évidente ($>10\%$) ou substantielle (5-10%) chez 9/10 patients. La différence en fonction de la balistique, pour les patients traités en procubitus, reste en faveur du plan de traitement à quatre champs non coplanaires.

Dans le cas du traitement de la prostate seule, le bénéfice du procubitus en terme de dose au rectum est retrouvé mais avec des différences moins importantes. Par contre, pour les patients traités en procubitus, la balistique à 4 champs non coplanaires n'a pas été supérieure à celle comprenant 6 champs coplanaires.

Les NTCP (Non Tumoral Complication Probability) du rectum ont été calculés dans le cadre d'un traitement de la prostate et des vésicules séminales à la dose de 75 Gy. Les auteurs retrouvent, à nouveau, un bénéfice du procubitus (toutes balistiques confondues). Parmi les patients traités en procubitus, la balistique à quatre champs non coplanaires a été, à nouveau, la meilleure. Le même travail a été réalisé avec une irradiation composée d'un premier temps sur la prostate et les vésicules à la dose de 54 Gy suivi d'un boost de 26 Gy sur la prostate seule. Le bénéfice du procubitus est à nouveau retrouvé en terme de réduction du NTCP rectal. Le bénéfice de la balistique non coplanaire est également retrouvé mais toujours à un moindre degré.

Concernant les NTCP de la vessie, il n'apparaît pas de bénéfice évident d'une position par rapport à l'autre, ni d'une balistique par rapport à l'autre.

L'analyse des images scannographiques apporte une constatation étonnante. A la différence de Zelefsky qui observait un déplacement antérieur de la prostate et des vésicules en procubitus, Mac Laughlin constate que l'écartement entre le rectum et la prostate est plutôt lié à une rétraction paradoxale du rectum vers le sacrum lorsque le patient est en procubitus. Ce mouvement est « contre intuitif » et les auteurs n'en trouvent pas l'explication évidente.

Les auteurs proposent, enfin, une analyse de la mobilité du centre de la prostate entre les scanners initiaux et les scanners réalisés quatre à cinq semaines plus tard. Il n'apparaît pas de bénéfice d'une position par rapport à l'autre en terme de stabilité de l'organe.

Au total, la position du patient semble jouer un rôle plus important que le choix de la balistique pour l'épargne de la paroi rectale en radiothérapie conformationnelle. L'épargne vésicale n'est, quant à elle, modifiée ni par la position du malade, ni par la balistique (mais la toxicité vésicale est un moindre frein à l'escalade de dose que la toxicité rectale). Le procubitus n'a pas réduit la mobilité prostatique à l'inverse de ce que l'on aurait pu attendre (en procubitus, la symphyse pubienne semblait offrir une base plus solide à la prostate que le rectum et les tissus mous en décubitus). Ainsi, le bénéfice du procubitus en radiothérapie conformationnelle serait lié au changement de position du rectum (recul

postérieur permettant une meilleure épargne de sa paroi antérieure) et pas à une stabilisation de la prostate.

Pour d'autres auteurs, le bénéfice du procubitus n'est pas aussi évident. Weber et al.²⁰⁴ ont étudié de façon prospective 18 patients. Pour chaque patient, il a été réalisé, le même jour, un scanner de simulation en décubitus puis en procubitus. Un plan de traitement conformationnel a été établi dans ces deux positions. L'étude dosimétrique comparative montre globalement une meilleure distribution de dose au rectum et à la vessie en procubitus par rapport au décubitus. Toutefois, les auteurs constatent que les volumes rectal et vésical ont fréquemment augmenté lors du passage en procubitus. Ainsi, l'amélioration de la distribution de dose au rectum et à la vessie pourrait être artificielle, en rapport avec les déplacements d'air du colon dans le rectum au moment du changement de position et avec le remplissage progressif de la vessie au cours du premier scanner (la vidange vésicale n'avait pas été répétée avant le scanner en procubitus). Il faut être vigilant vis-à-vis des conditions de réalisation des études comparatives de position de traitement.

Par ailleurs, les auteurs proposent une comparaison rétrospective des erreurs de repositionnement en cours de traitement entre 12 patients traités en procubitus et 10 patients traités en décubitus (sans contention personnalisée). Cette étude est basée sur l'analyse du déplacement des structures osseuses sur les films de contrôle hebdomadaires. Il apparaît que, en l'absence de contention, le procubitus est associé à une plus grande incertitude de repositionnement. Le décubitus reste donc plus fiable, pour les auteurs, en cas d'irradiation prostatique conformationnelle sans contention. Si le procubitus est choisi, il doit s'accompagner d'une amélioration du repositionnement par la réalisation d'une contention personnalisée. La supériorité du procubitus ne peut pas être affirmée sans réserve et de nouvelles études de comparaison dosimétrique du décubitus versus procubitus devraient être menées sur des séries plus larges.

4.1.2.6. Les organes à risque et leurs contraintes de dose :

Les complications du traitement radiothérapique du cancer prostatique sont étudiées plus précisément dans les chapitres « Evaluation de la radiothérapie externe conventionnelle » et « Apport de la radiothérapie conformationnelle ». On y trouvera le détail des études citées dans ce paragraphe.

Le contour des organes à risque et le contrôle de la dose qu'ils reçoivent deviennent primordiaux lorsque la dose prescrite dépasse 70 Gy, seuil qui en radiothérapie conventionnelle conduit à une majoration inacceptable de la toxicité tardive^{205,206}.

Il est habituel de dessiner le rectum et la vessie. La distinction de l'intestin gèle, du bulbe caverneux et des têtes fémorales dépend des différentes équipes. L'analyse de la corrélation entre les histogrammes dose-volume et la survenue de complications tardives devrait permettre de préciser les contraintes dosimétriques pour les organes à risque. Toutefois, la comparaison des toxicités observées dans les différentes équipes, en fonction des volumes de tissus sains irradiés, impose une certaine homogénéité dans la définition des volumes à considérer.

✓ Le rectum :

Les complications rectales tardives de grade ≥ 2 sont le principal facteur limitant de la radiothérapie prostatique. L'aptitude de la radiothérapie conformationnelle à exclure le rectum d'une partie des champs en font l'organe le plus étudié^{108-110,120,132,207-219}.

L'acquisition scanographique se fait après évacuation rectale, éventuellement favorisée par un lavement. Si l'évacuation rectale n'est pas satisfaisante, mieux vaut renouveler l'acquisition, à la fois pour éviter une erreur systématique de repositionnement des volumes cibles et une interprétation erronée des histogrammes dose-volume. L'opacification n'est pas nécessaire. L'injection de 10 cc d'air en intrarectal permet de bien visualiser les parois rectales. Le canal anal est mieux visualisé après la mise en place d'une sonde souple de petit calibre (sonde urinaire intrarectale). Selon les équipes est considéré le rectum ou seulement la paroi rectale. La délimitation de la paroi rectale peut se faire en définissant sur chaque coupe scanographique les contours internes et externes ou, de façon plus standardisée et moins fastidieuse, en créant une expansion négative 2D (expansion interne) après délimitation du contour externe. En effet, le contour externe assez régulier est facilement identifiable au sein des tissus pelviens. L'épaisseur de la paroi rectale a été estimée à 5 mm dans les deux études françaises de radiothérapie conformationnelle¹¹⁷. Dans le sens céphalo-caudal, le volume pourrait être défini en individualisant le canal anal et le sigmoïde, mais l'option retenue est souvent de délimiter le rectum sur la hauteur du volume irradié, dépassant de 2 cm au-dessus et en dessous les limites des volumes cibles anatomo-cliniques (CTV)²⁰⁶.

Plusieurs auteurs ont défini, sur la base de leur expérience, des limites de dose à la paroi rectale.

Pour Benk et al.¹²¹ la fréquence des rectorragies est nettement majorée (75% dans les quatre ans) si plus de 20% du rectum reçoit une dose supérieure à 75 Gy (protonthérapie).

Pour l'équipe du MDACC^{120,132}, il semble préférable de limiter à 25% le volume rectal recevant 70 Gy (2 Gy / séance) ou plus pour limiter les complications de grade ≥ 2 (le taux actuariel à 5 ans de complications rectales tardives de grade ≥ 2 est de 37% pour les patients dont $> 25\%$ du rectum ont reçu ≥ 70 Gy versus 13% pour les patients dont $\leq 25\%$ du rectum ont reçu ≥ 70 Gy avec $p = 0.05$).

Pour l'équipe du MSKCC à New York ^{124,125,220}, dans le cadre d'une escalade de dose à 75.6 Gy (dose prescrite sur l'isodose d'enveloppe du PTV; 1.8 Gy / séance), les complications rectales de grade 2 restent minimales (< 10%) si l'on veille à ce que $\leq 30\%$ de la paroi rectale reçoive ≥ 75.6 Gy (=dose prescrite). Ainsi, en cas d'escalade de dose à 81 Gy, à partir de 72 Gy des caches sont appliqués sur le rectum pour les dernières séances, de manière à respecter les mêmes contraintes de dose que pour une prescription à 75.6 Gy. Cette approche augmente volontairement l'hétérogénéité de la répartition de dose dans le PTV puisque la dose à l'isocentre et la dose moyenne du PTV sont augmentées alors qu'il existe une zone de transition entre la partie postérieure de la prostate et la paroi antérieure du rectum qui est épargnée par ce supplément d'irradiation ²²⁰.

La même équipe ¹²³, comparant la toxicité d'une irradiation à 81 Gy par IMRT versus la « radiothérapie conformationnelle standard », constate que la réduction du volume rectal irradié à haute dose (≥ 75 Gy), grâce à l'IMRT, s'accompagne d'une réduction significative du taux de complications rectales tardives de grade 2.

Toujours dans la même équipe, Jackson et al. ²²¹ ont analysé plus finement la relation entre les paramètres dosimétriques (HDV) et la survenue de rectorragies de grade (RTOG) ≥ 2 chez 576 patients traités par radiothérapie conformationnelle aux doses de 70.2 Gy (261 patients) ou 75.6 Gy (315 patients). Les auteurs confirment le risque accru de rectorragies de grade ≥ 2 lorsque le volume de paroi rectale irradié à haute dose augmente. Ainsi, ce risque est significativement augmenté si plus de $\approx 15\%$ de la paroi rectale reçoit plus de 102% de la dose prescrite. De façon plus surprenante, les auteurs observent également une relation entre la probabilité de rectorragies de grade ≥ 2 et le volume de paroi rectale irradié à dose intermédiaire. Ainsi, cette probabilité est significativement augmentée si $> 47\%$ de la paroi rectale reçoit > 47 Gy (pour une prescription à 75.6 Gy) ou si $> 39\%$ de la paroi rectale reçoit > 43 Gy (pour une prescription de 70.2 Gy). Quelle que soit la dose prescrite, les auteurs observent que le volume de paroi rectale irradié à une dose donnée D (V_D) est en moyenne 10% plus élevé chez les patients ayant présenté des rectorragies, pour des doses D comprises entre 30 et 50 Gy. En dessous de 30 Gy et au-dessus de 50 Gy cette différence s'atténue. Les auteurs concluent à l'existence d'un effet « Dose-Bath » (quand un volume exposé à haute dose est entouré d'un volume important de tissu irradié à dose intermédiaire, la possibilité pour ce tissu de voisinage d'aider à la réparation de la lésion centrale est inhibée). Le rôle des doses intermédiaires sur la toxicité rectale ne serait donc pas négligeable.

Pour Smit et al. ²¹⁵ l'incidence des rectites radiques moyennes et sévères (grade ≥ 2) augmente significativement si la $D_{\max}$ rectale est > 75 Gy. En analyse multivariée, la $D_{\max}$ rectale (≤ 75 Gy versus > 75 Gy) est le facteur prédictif de rectite radique le plus puissant.

Pour Boersma et al. ¹²² l'incidence des complications rectales tardives sévères (grade 3-4) augmente significativement si la $D_{\max}$ rectale est > 75 Gy (limite de significativité), si $\geq 40\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 65 Gy, si $\geq 30\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 70 Gy ou si $\geq 5\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 75 Gy (2 Gy / séance).

Il est évident que la définition de contraintes de dose aux tissus sains nécessite une homogénéité des définitions. Les résultats de la série de Hartford ²²² sont exemplaires en ce sens. Les auteurs observent une majoration significative du taux de rectorragies si $\geq 70\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 65 Gy, si $\geq 50\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 70 Gy et si $\geq 25\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 75 Gy. Ces chiffres sont près du double de ceux recommandés par Boersma ! En fait, Hartford définit ses contraintes de dose sur la paroi

antérieure du rectum (paroi divisée en deux par un plan coronal). Par ailleurs, il tient compte de tous les niveaux de sévérité de rectorragies, y compris les rectorragies occultes (test de détection dans les selles).

Enfin, De Meerleer et al.²²³ soulignent la nécessité de tenir compte également du fractionnement dans la définition des contraintes de dose aux organes à risque. Cette équipe a fixé la dose maximale ($D_{\max}$) pour la paroi rectale à 72 Gy (2 Gy/séance), ce qui peut paraître relativement bas. Toutefois, l'équivalence radiobiologique est de 75.6 Gy en fractionnement de 1.8 Gy/séance.

✓ La vessie :

Certaines équipes ont choisi de traiter vessie vide pour une meilleure reproductibilité en cas de pollakiurie majeure. D'autres équipes traitent vessie pleine dans le but de réduire le volume de vessie dans les champs et de refouler l'intestin grêle. Cette option exige une bonne coordination dans la préparation et la réalisation du traitement. L'acquisition scanographique comme les séances peuvent être raisonnablement éloignées d'une heure par rapport à la dernière miction.

Le scanner est réalisé avec injection de produit de contraste pour faciliter la délimitation de la vessie. Le contour externe de l'organe est dessiné sur l'ensemble des coupes où celle-ci apparaît. La paroi vésicale est obtenue par expansion négative 2D (expansion interne) de 5 à 7 mm à partir du contours externe. Aucune équipe n'a envisagé de définir des marges autour des organes à risque pour prendre en compte leur mobilité et les erreurs de repositionnement.

Emami et al.²²⁴ ont publié les résultats d'une large revue de la littérature, réalisée pour le National Cancer Institute. Il s'agissait de préciser, pour différents organes à risque, la probabilité de complications tardives à 5 ans en fonction de la dose reçue par 1/3, 2/3 ou la totalité de l'organe. Ce travail a été réalisé à partir de l'analyse des bases de données de séries de la littérature pour lesquelles une dosimétrie tridimensionnelle était disponible, permettant l'étude des histogrammes dose-volume et leur comparaison avec la survenue des complications tardives (seules les complications sévères ont été retenues). Les résultats concernent uniquement l'adulte traité en fractionnement standard (1.8 ou 2 Gy par séance 5 séances par semaine). Ce travail montre qu'une grande proportion de la vessie peut recevoir une dose supérieure à 60 Gy.

Cette bonne tolérance de la vessie a été confirmée par Marks²²⁵ qui estime que le taux de complications urinaires sévères est de 5-10 % quand 65-75 Gy sont apportés à moins de 20% de la vessie.

C'est pourquoi la limite de dose n'est, à priori, pas très contraignante pour cet organe. D'ailleurs, la plupart des études d'escalade de dose ne constatent pas d'augmentation de la toxicité urinaire tardive lors de l'augmentation de la dose prescrite à la prostate. Il n'apparaît pas toujours de relation significative entre les paramètres dosimétriques de la paroi vésicale ($D_{\max}$, volume recevant une certaine dose) et la survenue d'une toxicité urinaire tardive lors de l'escalade de dose.

L'étroitesse du rapport entre vessie et prostate impose d'accepter qu'une fraction de la vessie comprise dans le PTV reçoive la dose prescrite²⁰⁶. L'équipe du MSKCC²²⁶ fixe la limite à 15% de la paroi vésicale recevant 80 Gy ($D10 \leq 80$ Gy) pour une prescription à 81 Gy sur l'isodose d'enveloppe du PTV (1.8 Gy/séance).

Enfin, il faut distinguer dans la toxicité urinaire les complications liées à l'irritation vésicale et celles dues à l'irradiation de l'urètre.

Zelefsky et al.^{109,110} notent une majoration de la fréquence des sténoses urétrales en cas d'antécédent de résection transurétrale. Ces données sont confirmées par Marks²²⁵ qui retrouve un taux de sténoses urétrales de 0 à 5% chez les patients traités entre 60 et 70 Gy sans résection transurétrale antérieure versus 5 à 15% en cas de résection transurétrale avant radiothérapie.

Tolérance vésicale selon Emami et al.²²⁴

TD 5/5			TD 50/5		
1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
-	80	65	-	85	80

Dose exprimée en Gy

TD 5/5 = Dose exposant à une probabilité de 5 % de complications (sévères) à 5 ans

TD 50/5 = Dose exposant à une probabilité de 50 % de complications (sévères) à 5 ans

✓ L'intestin grêle :

Il arrive que des anses intestinales soient visibles à proximité du volume cible même en l'absence d'irradiation ganglionnaire. Une opacification digestive donnée 30 minutes avant l'acquisition scanographique permet de délimiter précisément les anses grêles situées dans le volume irradié mais cela n'est pas systématique. Ce volume prend un intérêt particulier lorsque les vésicules séminales sont irradiées à visée curative (augmentation de la taille des champs en crano-caudal) : il peut être opportun de limiter la dose à cette structure, de la même façon qu'on le ferait pour le rectum. A ce jour, il n'y a pas de dose maximale individualisée pour cette structure, mais on sait que le risque de complications existe à partir de 50 Gy sur le grêle. Ce volume n'est pas pris en compte dans les essais français d'escalade de dose.

✓ Les têtes fémorales :

Ce sont classiquement des organes à risque lors des irradiations pelviennes. Presque toutes les équipes délimitent les têtes fémorales. Les données d'Emami²²⁴ concernant cette structure sont les suivantes :

Tolérance des têtes fémorales selon Emami et al.²²⁴

TD 5/5			TD 50/5		
1/3	2/3	3/3	1/3	2/3	3/3
-	-	52	-	-	65

Dose exprimée en Gy

TD 5/5 = Dose exposant à une probabilité de 5 % de complications (sévères) à 5 ans

TD 50/5 = Dose exposant à une probabilité de 50 % de complications (sévères) à 5 ans

Le choix des balistiques et des pondérations à partir de l'étude dosimétrique permet de préserver sans trop de difficulté les têtes fémorales.

✓ La fonction sexuelle :

Les résultats de la radiothérapie, en terme d'impuissance, sont très hétérogènes dans la littérature^{109,110,117,118,210,227-232}. Les résultats varient de 30 à 60%. Cette grande variation s'explique par les différences méthodologiques : différences de définition de la complication (absence d'érection ou érection possible mais de mauvaise qualité ne permettant pas la pénétration), prise en compte ou non de l'activité sexuelle antérieure (notion d'impuissance acquise), exclusion ou non des patients sous hormonothérapie adjuvante ou pour récive.

Quoiqu'il en soit, l'escalade de dose semble avoir un effet négatif sur la fonction sexuelle, avec l'installation d'une impuissance chez 68% des patients traités à dose ≥ 75.6 Gy contre 52% chez ceux traités à dose ≤ 70.2 Gy ¹¹⁰.

Pour d'autres ²³³, l'irradiation à haute dose en technique conformationnelle donne les mêmes résultats en terme d'impuissance que la radiothérapie conventionnelle (40%). Mais, l'existence d'un trouble de l'érection avant irradiation, ainsi qu'un antécédent de geste urologique (comprenant les résections trans-urétrales) conduisent à une majoration du risque de survenue d'impuissance acquise après radiothérapie conformationnelle.

Fish et al. ²³⁴ ont étudié la relation entre la dose reçue par le bulbe pénien et la probabilité de survenue d'un trouble érectile. La fonction sexuelle (qualité de l'érection) a été évaluée par questionnaire avant et après irradiation conformationnelle chez 21 patients. Un tiers des patients a bénéficié d'une hormonothérapie néoadjuvante. L'analyse des histogrammes dose-volume fait apparaître un meilleur pronostic sexuel si 70% du bulbe reçoit une dose inférieure à 40 Gy alors que le risque d'impuissance est très élevé si ce volume reçoit plus de 70 Gy ($p=0.03$). C'est un argument pour identifier au mieux l'apex prostatique.

Roach et al. ²³⁵ ont étudié 40 patients issus de l'étude de phase I/II d'escalade de dose du RTOG (RTOG 9406) dont la moitié a présenté une impuissance à 2 ans alors que l'autre moitié a gardé une fonction sexuelle satisfaisante. Les deux populations ont été comparées à la recherche des facteurs prédictifs de survenue de l'impuissance. En analyse multivariée, la dose reçue par le bulbe pénien (<52.5 Gy versus >52.5 Gy) est le seul facteur significativement associé à un risque accru d'impuissance ($p = 0.048$, risque relatif = 5.7).

Mantz et al. ²³⁶ proposent une analyse rétrospective des facteurs de risque de survenue de l'impuissance après radiothérapie. Les auteurs ont étudié 114 patients (âge moyen 68 ans) traités en technique conformationnelle à dose conventionnelle (65-70 Gy). Aucun d'entre eux ne présentait d'impuissance (rapports impossibles) avant irradiation. En analyse multivariée, le diabète ($p=0.003$), les pathologies vasculaires ($p<0.001$) et l'existence d'un trouble de l'érection avant traitement ($p<0.001$) sont des facteurs prédictifs d'impuissance acquise. La probabilité de survenue d'une impuissance est étudiée par tranche d'âge et comparée à celle observée dans une population normale. Il n'apparaît pas de différence significative entre les deux populations pour la tranche d'âge 50-65 ans.

4.1.2.7. Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle :

4.1.2.7.1. *Le Programme Hospitalier pour la Recherche Clinique 95 (PHRC 95) :*

Il s'agit de la première étude française (multicentrique) de radiothérapie conformationnelle. Son objectif principal était l'étude de faisabilité d'escalade de dose dans le cancer localisé de la prostate en terme de contrôle clinique et biologique, de toxicité et de qualité de vie. Les paliers de doses étudiés ont été les suivants : 66, 70, 74, 78 et 80 Gy.

Le traitement tel qu'il est décrit dans le protocole de l'étude est composé de deux parties : une irradiation de base de 46 Gy sur CTV1 suivie d'un complément sur CTV2 jusqu'à la dose totale.

Les vésicules séminales recevaient une dose de 46 Gy (CTV1) systématiquement si T > T2a et/ou score de Gleason > 7 et/ou PSA préthérapeutique > 20 ng/ml. Elles n'étaient pas irradiées si leur risque d'envahissement était inférieur à 5%. Elles recevaient une dose au-delà de 46 Gy (CTV2), avec une dose maximale de 72 Gy, uniquement si leur envahissement était retrouvé sur les biopsies.

Pour la définition du PTV les marges utilisées sont les suivantes :

- Une marge non homogène pour le PTV1 : 1.5 cm dans toutes les directions, réduite à 0.5 cm en arrière pour épargner le rectum.
- Une marge homogène pour le PTV2 de 0.5 cm dans toutes les directions.

Ces marges n'incluent pas la pénombre.

Les organes à risque définis sur l'examen scanner sont la paroi rectale (dessin du contour externe et expansion négative automatique de 5 mm), la paroi vésicale (dessin du contour externe et expansion négative automatique de 7 mm) et les deux têtes fémorales. La paroi rectale est dessinée sur les coupes comportant le CTV1 jusqu'à 2 cm au dessus et 2 cm en dessous de celui-ci. La paroi vésicale est dessinée sur toutes les coupes où elle apparaît.

La balistique utilisée comporte 4 faisceaux coplanaires isopondérés pour l'irradiation de base (0°, 90°, 180°, 270°) et 6 faisceaux coplanaires isopondérés pour le complément (2 latéraux et 4 obliques). L'énergie des faisceaux est ≥ 10 MV.

La préparation du traitement telle qu'elle est décrite dans le protocole de l'étude comporte les étapes suivantes :

- Confection d'un système de contention personnalisé autorisant une reproductibilité < 1 cm. Positionnement du patient en procubitus recommandé, car il permet de diminuer l'irradiation rectale²⁰².
- Examen scanner avec des coupes de 5 mm d'épaisseur tous les 5 mm, de la base des sacro-iliaques aux petits trochanters (30-40 coupes). Vessie et rectum vides (évacuation 1 heure avant le scanner comme avant chaque séance). Opacification (si possible) de la vessie par voie intraveineuse. Injection de 10 cc d'air dans le rectum par une sonde urinaire intrarectale.
- Planification du traitement. Délimitation des faisceaux par simulation virtuelle. Prescription et spécification de la dose au point ICRU (centre ou partie centrale du PTV2).
- Calcul de la dose en trois dimensions et des HDV. La dose est calculée sans prendre en compte la correction d'hétérogénéité.
- Simulation de tous les faisceaux pour obtenir les films de référence pour la vérification de la mise en place.

En ce qui concerne la distribution de la dose dans les volumes cibles et les organes à risque, les règles suivantes ont été établies :

- L'hétérogénéité de la dose dans le PTV2 ne doit pas dépasser $\pm 5\%$ de la dose prescrite pour les paliers de dose ≤ 74 Gy. Pour les paliers de dose > 74 Gy, au moins 90 % du volume du PTV2 doit recevoir 95% de la dose prescrite.
- L'hétérogénéité de la dose dans le PTV1 ne doit pas dépasser $\pm 5\%$ de la dose de l'irradiation de base (46 Gy). Cette hétérogénéité est évaluée en calculant un plan de traitement qui contient uniquement les 4 faisceaux de l'irradiation de base.
- La dose maximale ($D_{\max}$ ponctuelle) dans la paroi vésicale ne doit pas dépasser la dose prescrite.
- La dose maximale ($D_{\max}$ ponctuelle) dans la paroi rectale doit être inférieure à 75 Gy pour tous les paliers de dose. Cette règle nécessite pour les paliers de dose 78 et 80 Gy l'exclusion complète du rectum des champs de traitement pour une partie du complément.
- Le volume de la paroi rectale qui reçoit plus de 72 Gy ne doit pas dépasser 20% du volume total de la paroi ($V_{72} < 20\%$).
- Pour les têtes fémorales et pour les irradiations ≤ 74 Gy, la dose maximale ($D_{\max}$ ponctuelle) était < 45 Gy. Pour les paliers de dose supérieurs, ceci n'était pas réalisable ; la dose maximale n'a toutefois pas dépassé les 55 Gy dans aucun des dossiers traités.

Le traitement a été réalisé sur un accélérateur équipé d'un collimateur multilames.

4.1.2.7.2. Le Programme Hospitalier pour la Recherche Clinique 97 (PHRC 97) ou GETUG 06 :

Il s'agit d'un essai randomisé de phase III visant à évaluer le bénéfice thérapeutique (survie sans évolution clinique ni biologique) d'une escalade de dose de 15% par technique conformationnelle (70 Gy versus 80 Gy) dans le traitement radiothérapique exclusif (aucune hormonothérapie avant, pendant et après traitement en dehors d'une rechute) des cancers localisés de la prostate T1b-T3a, N0 ou pN- (absence d'envahissement ganglionnaire vérifiée par curage ganglionnaire si risque $> 10\%$ d'après Partin).

L'étude se limite à des patients considérés de pronostique intermédiaire, car on sait que l'escalade de dose n'est pas utile pour les tumeurs de pronostique favorable et que les tumeurs de pronostique défavorable peuvent bénéficier d'une hormonothérapie adjuvante à la radiothérapie à dose conventionnelle.

Au total, ne sont retenues que les tumeurs T1bc avec PSA ≥ 10 ng/ml ou SG ≥ 7 et les tumeurs T2-T3a avec PSA < 50 ng/ml, tous score de Gleason.

Les principales différences concernant la technique d'irradiation par rapport au protocole d'irradiation du PHRC 95 sont les suivantes :

- CTV1 = Prostate avec la tumeur (une marge de 1 cm est ajoutée autour de la tumeur si celle-ci dépasse la loge prostatique) + Vésicules séminales jusque 46 Gy (le risque d'envahissement microscopique des vésicules séminales n'est en effet pas négligeable pour les patients du groupe intermédiaire²³⁷).
- CTV2 = Prostate avec la tumeur (une marge de 1 cm est ajoutée autour de la tumeur si celle-ci dépasse la loge prostatique). Les T3b étant exclus, les vésicules n'ont pas à être traitées au-delà de 46 Gy).
- La marge pour la définition des volumes cibles (PTV1 et PTV2) est de 1 cm réduite à 0.5 cm en arrière vers le rectum. Cette marge n'inclut pas la pénombre.

- Le nombre des faisceaux est de 4-6 pour l'irradiation de base et de 5-6 pour le complément.
- Les systèmes de contention doivent permettre une reproductibilité à ± 5 mm.
- Réalisation d'une urétrographie rétrograde si possible.
- Les doses-limites en fonction du palier de dose sont données dans le tableau suivant.

	PTV2	Paroi rectale	Paroi vésicale	Têtes fémorales
70 Gy	Hétéogénéité +7 à -5 % de la dose prescrite	$D_{\max}$ ponctuelle ≤ 70 Gy $V_{65} \leq 25$ %	$D_{\max}$ ponctuelle ≤ 70 Gy $V_{62} \leq 50$ %	$V_{45} \leq 5$ %
80 Gy	100 % vol. reçoit ≥ 72 Gy (ou $D_{\min} \geq 90\%$ de la dose prescrite) ≥ 85 % vol. reçoit ≥ 76 Gy (ou $\geq 85\%$ vol. reçoit $\geq 95\%$ de la dose prescrite)	$D_{\max}$ ponctuel ≤ 76 Gy $V_{72} \leq 25$ %	$D_{\max}$ ponctuelle ≤ 80 Gy $V_{70} \leq 50$ %	$V_{55} \leq 5$ %

Exemple: V_{65} = volume recevant une dose ≥ 65 Gy

On notera, pour une escalade de dose à 80 Gy, que les contraintes d'homogénéité de dose dans le PTV ne sont pas aussi strictes que celles définies par le rapport ICRU 50.

A l'heure actuelle, les inclusions dans le GETUG 06 sont terminées. Au Centre Alexis Vautrin, il n'est pas réalisé d'escalade de dose à 80 Gy en dehors d'un essai thérapeutique. L'escalade, lorsqu'elle est indiquée, est réalisée à la dose de 74 Gy. Des contraintes de dose ont été établies spécifiquement pour ce palier de dose également.

	PTV2	Paroi rectale	Paroi vésicale	Têtes fémorales
74 Gy	Hétérogénéité +7 à -5 % de la dose prescrite	$D_{\max}$ ponctuelle ≤ 74 Gy $V_{70} \leq 25$ %	$D_{\max}$ ponctuelle ≤ 74 Gy $V_{65} \leq 50$ %	$V_{50} \leq 5$ %

La balistique et les pondérations sont définies selon le niveau de dose considéré :

✓ 1° temps (4 faisceaux coplanaires) jusqu'à 46 Gy

Angles	0°	90°	180°	270°
Pondérations (Gy)	11.5	11.5	11.5	11.5

✓ 2° temps (6 faisceaux coplanaires) jusqu'à la dose prescrite sauf en cas d'escalade à 80 Gy où le 2° temps est arrêté à 72 Gy pour passer au 3° temps

Angles	45°	90°	135°	225°	270°	315°	
Pondérations (Gy)	4	4	4	4	4	4	⇒ 70 Gy
Pondérations (Gy)	4.7	4.6	4.7	4.7	4.6	4.7	⇒ 74 Gy
Pondérations (Gy)	4.3	4.4	4.3	4.3	4.4	4.3	⇒ 72 Gy (si escalade de dose à 80 Gy)

✓ 3° temps (6 faisceaux coplanaires) uniquement en cas d'escalade à 80 Gy. Tous les champs sont réduits en arrière, au rectum externe.

Angles	45°	90°	135°	225°	270°	315°	
Pondérations (Gy)	1.3	1.4	1.3	1.3	1.4	1.3	⇒ 80 Gy

4.1.2.7.3. Les principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle décrits dans la littérature :

Les modalités pratiques de l'irradiation conformationnelle ne sont que partiellement décrites dans la littérature internationale. Or, il existe des différences importantes, entre les équipes, quant à la définition des volumes, les modalités de prescription de la dose au volume cible, les limites de dose imposées aux organes à risque, etc... Une certaine vigilance est donc de rigueur dans l'analyse et la comparaison des résultats.

Par recoupe d'articles, nous avons tenté de synthétiser les principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle tels qu'ils apparaissent dans la littérature.

Protocoles de radiothérapie conformationnelle à travers la littérature (1)

Auteurs	Position Contention	Coupes prostate	Energie	Balistique & Dose + Fractionnement	Vessie/Rectum	CTV	Marges CTV→PTV	Prescription	Contraintes de dose
UMCC TenHaken ²³⁸ Sandler ²¹⁸ Fukunaga-Johnson ²³⁹ McLaughlin ²⁰³	Décubitus α Cradle	5 mm	NR	<u>Evolution dans le temps:</u> 4 champs (2 anté-post et 2 lat) <u>puis</u> 6 champs coplanaires (2 lat et des obliques à 35° au-dessus et en dessous des latéraux) 55° 90° 125° 235° 270° 305° <u>puis</u> 6 champs non coplanaires 49 Gy ⇒ 80 Gy (point ICRU) 1,8-2 Gy / séance	Dessin sur toute la hauteur des champs <u>Vessie :</u> Vide opacification IV dessin des limites d'opacification et expansion interne de 5 mm automatique <u>Rectum :</u> Pas d'instruction sur la vidange Dessin des limites interne et externe <u>Opacification intestinale</u>	Pelvis jusque 45 Gy si SG ≥ 7 ou T3-4 suivi d'un boost sur P+VS sinon P+VS seules <u>Après 1989 :</u> exclusion des VS > 55 Gy sauf si T3-4	Uniformes 5 mm initialement et plus récemment 8 mm (Valeur de la marge non précisée pour la pénombre)	ICRU	NR
UTMDACC Pollack ^{115,116,240} Storey ¹²⁰	Décubitus Ø contention	5 mm	18 MV	<u>1° temps conventionnel :</u> 4 champs 2 anté-post de 11×11 cm 2 latéraux de 11×9 cm Caches sur vessie et rectum sur les latéraux <u>2° temps conformationnel :</u> 6 champs coplanaires (2 lat et des obliques à 30° au dessus et en dessous des latéraux) 78 Gy (point ICRU) 2 Gy / séance	<u>1° temps conventionnel :</u> Opacification rectale et vessie (sondage) <u>2° temps conformationnel :</u> Dessin sur toute la hauteur des champs antérieurs de la 1° série (11 cm) Ø opacification de la vessie ni du rectum Vessie pleine Pas d'instruction sur la vidange du rectum Pas de précision sur les modalités de dessin de la paroi	<u>1° temps conv.</u> P+VS+tissus péristostatiques <u>2° temps conf.</u> P+VS (parfois exclusion d'une partie de VS pour réduire la dose au rectum)	Non uniformes 7.5 mm en AR 10 mm en bas et en haut 10-12.5 mm en AV et Lat <u>(Pas de marge ajoutée pour la pénombre)</u>	ICRU	<u>A priori :</u> V 60 < 50 % pour le rectum et la vessie <u>Tirées de l'analyse des résultats :</u> V 70 ≤ 25 % pour le rectum
MSKCC Leibel ¹⁷⁸ Zelevsky ^{109,110,123,241} Jackson ²²¹	Procubitus Contention thermoplastique	3 mm	15-25 MV	6 champs coplanaires 60° 90° 120° 240° 270° 300° <i>(En cas d'escalade de dose à 81 Gy : à partir de 72 Gy, boost sur PTV par 5 champs coplanaires avec cache rectal complet sur tous les champs)</i> 64.8 Gy ⇒ 81 Gy (dose exprimée en dose minimale au PTV) 1,8 Gy / séance	<u>Vessie :</u> Vide Modalité dessin non précisées <u>Rectum :</u> Vide Dessin paroi interne et externe Dessin du canal anal au sigmoïde	P+VS	Non uniformes 10 mm partout réduite à 6 mm en AR (Pénombre : 5 mm en latéral et 10 mm en tête pied)	Sur isodose enveloppe du PTV (Dose point ICRU>7% dose prescrite)	<u>A priori :</u> Rectum : V 75.6 < 30 % (Cache rectal complet à partir de 72 Gy si escalade de dose à 81 Gy) Vessie : V 75.6 < 50 %
FCCC Com ²⁴² Hanks ¹¹² Teshima ¹⁰⁸ Lee ¹¹⁹ Price ²⁴³ Pinover ¹¹³	Décubitus α Cradle	5 mm	10-18 MV	4 champs coplanaires (2 anté-post et 2 latéraux) 0° 90° 180° 270° 63 Gy ⇒ 79 Gy (point ICRU) 1,9-2,1 Gy / séance	Urétrographie rétrograde pour préciser l'apex Rectum dessiné du sigmoïde au sommet des ischions	<u>Si risque N+≥15% :</u> Pelvis jusque 46 Gy puis boost sur P+VS jusque 56 Gy puis boost sur P±VS <u>Si risque N+<15% :</u> P±VS	Uniformes: 10 mm (Pour une escalade de dose > 72 Gy la marge est nulle en AR sur les 10 derniers Gy) (Valeur de la marge non précisée pour la pénombre)	Isocentres	<u>A priori :</u> Rectum : V 72 ≤ 20 % Vessie : V 69 ≤ 20 %

UMCC = University of Michigan Medical Center / UTMDACC = University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center / FCCC = Fox Chase Cancer Center

SG = Score de Gleason / P = Prostate / VS = Vésicules Séminales / NR = Non renseigné

Protocoles de radiothérapie conformationnelle à travers la littérature (2)

Auteurs	Position Contention	Coupes prostate	Energie	Balistique & Dose + Fractionnement	Vessie/Rectum	CTV	Marges CTV⇒PTV	Prescri ption	Contraintes de dose
WUMC UCSF Michalski ^{219,244} Perez ²⁴⁵ Roach ²³⁵	Décubitus α Cradle	≤ 5 mm	NR	6 champs coplanaires (2 lat et 4 obliques) 55° 90° 125° 235° 270° 305° 68.4 Gy ⇒ 79.2 Gy (dose exprimée en dose minimale au PTV) 1,8 Gy / séance	Les volumes considérés pour les HDV sont ceux inclus sur la hauteur du PTV Vessie pleine Rectum vide Urétrographie rétrograde pour préciser l'apex	<u>Si T1-2 et risque</u> <u>VS≤15%</u> : P seule <u>Si T1-2 et risque</u> <u>VS>15%</u> : P+VS jusque 55.8 Gy puis boost P seule <u>Si T3</u> : P + VS pleine dose	5-10 mm selon équipe Asymétrie ± selon équipe (Valeur de la marge non précisée pour la pénombre)	ICRU	Tirées de l'analyse des résultats : V 75 < 20 % pour le rectum
RMNT - ICR Dearnaley ²⁴⁶ Nutting ¹⁸⁸	Décubitus Pas de bénéfice démontré pour la contention	5 mm	10 MV	3 champs coplanaires (1 ant et 2 lat ou 2 obliques post) 60 Gy ⇒ 64 Gy (point ICRU) 2 Gy / séance	Vessie pleine	<u>Si T3 ou Peu</u> <u>différencié ou PSA ></u> <u>20</u> : P+VS <u>Si non</u> : P+Base des VS	Uniformes 10 mm (Pénombre : 6 mm)	ICRU	NR
NCI Boersma ¹²² Damen ²⁴⁷ Bos ²⁴⁸	Décubitus Ø contention	3 mm	8 MV & 18 MV	3 champs coplanaires (0°, 90°, 270°) 70 Gy ⇒ 78 Gy (point ICRU) 2 Gy / séance	<u>Vessie</u> : Dessin sur toute sa hauteur Dessin des limites interne et externe <u>Rectum</u> : Dessiné du pied des sacroiliaques à l'anus à hauteur des ischions Dessin des limites interne et externe	<u>Si risque VS bas</u> : CTV1=CTV2=P <u>Si risque VS moyen</u> : CTV1=P+VS jusque 68 Gy puis boost sur CTV2=P jusque 78 Gy <u>Si risque VS élevé</u> : CTV1=CTV2=P+VS	<u>Jusque 68 Gy (PTV1)</u> : 10 mm partout <u>De 68 à 78 Gy</u> <u>(PTV2)</u> : 5 mm partout sauf en arrière où la marge est nulle (valeur pénombre non précisée)	ICRU	Tirées de l'analyse des résultats : Rectum : V 70 ≤ 40 % (<u>priorité</u>) V65 < 45% V70 < 30% V75 < 5 % Vessie : Ø contrainte
RDHCC Koper ²⁴⁹	Décubitus Ø contention	5 mm	25 MV	3 champs coplanaires (1 ant. et 2 obliques) 66 Gy (point ICRU) 2 Gy / séance	<u>Vessie</u> : Pleine Dessin sur toute sa hauteur <u>Rectum</u> : Vide Dessiné des limites sup aux limites inf des champs	<u>Si T1</u> : CTV=P + 5 mm <u>Si > T1</u> : CTV=(P+VS) + 5 mm	Uniformes 10 mm (Valeur de la marge non précisée pour la pénombre)	ICRU	NR

WUMC = Washington University Medical Center / **UCSF** = University of California San Francisco / **RMNT-ICR** = Institute of Cancer Research and Royal Marsden NHS Trust

NCI = Netherlands Cancer Institute (Amsterdam) / **RDHCC** = Rotterdam-Daniel den Hoed Cancer Center

P = Prostate / **VS** = Vésicules Séminales / **NR** = Non renseigné

4.1.3. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT = Intensity Modulated Radiation Therapy) :

4.1.3.1. Définition :

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est bien définie dans la littérature. Les modalités techniques, les principes d'une planification inverse et les avantages dosimétriques et cliniques attendus sont abordés ^{133,250-259}.

La modulation d'intensité est une amélioration de la radiothérapie conformationnelle, permettant de franchir une étape supplémentaire dans l'augmentation de la dose au volume cible, sans élévation de la dose aux organes critiques et aux tissus sains.

L'intensité caractérise généralement une grandeur ramenée à l'unité de temps. C'est le cas, par exemple, de l'intensité électrique qui s'exprime en coulomb par seconde (ampères). Dans le terme « modulation d'intensité », il n'en est rien. L'intensité se rapporte tout simplement à la dose. La modulation d'intensité est donc une modulation de la dose, ce qui traduit une variation volontaire de la dose. Théoriquement, cette variation peut se concevoir comme une variation dans le temps (modulation temporelle) ou comme une variation dans l'espace (modulation spatiale). Pour l'IMRT, il s'agit d'une modulation spatiale. Au total, la « modulation d'intensité » peut se définir comme une variation spatiale volontaire de la dose au cours de la même séance, faisceau par faisceau, dans le plan perpendiculaire à l'axe du faisceau considéré. En toute rigueur, la grandeur physique qui fait l'objet de la modulation est la fluence (nombre de particules par unité de surface), grandeur à laquelle la dose est directement proportionnelle.

La réalisation pratique de la modulation d'intensité consiste à découper le champ en petits éléments de surface appelés bixels (pour beam éléments) par analogie aux pixels contenus dans une image 2D ou aux voxels dont la juxtaposition forme une représentation 3D du corps humain. A chaque bixel est associé un poids qui peut être soit une fraction de la dose obtenue en faisceau ouvert (c'est à dire sans modulation d'intensité), soit un nombre d'unités moniteurs du champ considéré. Les dimensions de chaque bixel déterminent la résolution spatiale de la modulation d'intensité et le nombre de niveaux possibles pour chaque bixel détermine la résolution en intensité.

Idéalement, la quête d'optimisation de la radiothérapie nous pousse à essayer de contrôler, au cours de chaque séance, la dose délivrée en chaque point de la zone irradiée. La radiothérapie conventionnelle permet un contrôle grossier de cette répartition de la dose dans l'espace. Nous combinons un certain nombre de faisceaux, et nous ne disposons que d'un nombre restreint de degrés de liberté :

- Le choix de la balistique (nombre, axe, pondération des faisceaux) se fait de première intention sur la base de l'expérience acquise puis est secondairement modifié (optimisation manuelle ou planification directe) pour adapter au mieux la distribution de dose aux objectifs fixés. Cette procédure est dépendante de l'expérience de l'utilisateur et devient très délicate lorsque le nombre de paramètres d'irradiation est élevé.
- Le choix du type de particule (photons, électrons voire protons) et de l'énergie permet d'assurer un contrôle de la répartition de dose en profondeur.
- Le système de collimation permet de réaliser une modulation d'intensité dans le plan perpendiculaire au faisceau selon la loi du tout ou rien. Pour se rapprocher de cette loi, les accélérateurs sont conçus pour obtenir une dose uniforme à l'intérieur du champ et une dose aussi faible que possible à l'extérieur du champ, sous les

cachees. La zone de transition (comprise entre les isodoses 80% et 20%) à cheval sur le bord du champ est appelée la pénombre. Elle doit être la plus étroite possible.

La radiothérapie conformationnelle, grâce au principe du « Beam's Eye View », a permis d'améliorer la conformation des limites du champ à la forme du volume cible. Malgré ce progrès technique, il n'est pas toujours possible d'effectuer une conformation des isodoses en profondeur. Ceci est dû au fait qu'une radiothérapie « conformationnelle standard » utilise des champs de limites irrégulières mais de répartition de dose uniforme, comme une radiothérapie conventionnelle. Le contrôle de la distribution de dose délivrée en profondeur est donc limité, puisque celle-ci est fonction de l'énergie initiale, de la densité et de l'épaisseur des tissus traversés. Pour conformer davantage les isodoses à la forme tridimensionnelle de la cible, différentes méthodes visant au contrôle de l'intensité du faisceau à travers une surface perpendiculaire à son axe sont proposées. L'ensemble de ces méthodes constitue la « radiothérapie par modulation d'intensité ». Le but final étant d'obtenir une homogénéité de la dose dans le volume cible et pas dans le volume irradié, il peut s'avérer nécessaire de modifier la répartition de la dose à l'intérieur du champ. Seule la modulation d'intensité apporte ce degré de liberté supplémentaire.

Dans la classification de la radiothérapie proposée par Rosenwald ¹⁷³, basée sur les moyens mis en œuvre, l'IMRT fait partie du niveau 3.

4.1.3.2. Comment obtenir une modulation d'intensité ?

Pour obtenir un faisceau modulé en intensité au cours de chaque séance, on peut utiliser des atténuateurs, des collimateurs multilames, la tomothérapie, l'arc-thérapie ou le balayage. La méthode la plus utilisée est celle des collimateurs multilames.

✓ Les atténuateurs ou filtres compensateurs :

Il s'agit de filtres interposés entre le faisceau et le patient, permettant de réaliser une compensation dans le cas de surfaces d'entrée très inclinées ou très irrégulières.

L'exemple le plus classique est l'irradiation du sein par faisceaux tangentiels où l'adjonction d'un filtre en coin (atténuateur d'épaisseur progressivement décroissante) permet d'effectuer une modulation d'intensité à une dimension, dans le sens transverse, pour compenser l'inclinaison de la glande.

Des atténuateurs d'épaisseur variable peuvent se concevoir pour des surfaces d'entrée très irrégulières. En dehors de la compensation des irrégularités de la surface d'entrée, ils permettent, en principe, d'obtenir n'importe quelle modulation de la dose dans le champ, y compris pour des champs de grande dimension et avec une résolution qui dépend de la manière dont l'atténuateur est fabriqué. Celui-ci peut être constitué de petits éléments métalliques juxtaposés ou être obtenu par fraisage piloté par ordinateur d'une pièce métallique ou encore par moulage à partir d'un négatif en polystyrène expansé lui-même mis en forme par une machine-outil automatisée. L'épaisseur peut être calculée empiriquement ou à partir du système de planification de dose pour obtenir la distribution de dose souhaitée dans un plan particulier. L'avantage des atténuateurs est d'aboutir à un temps d'irradiation minimal puisque tous les points du champ sont exposés en même temps. En revanche, la complexité de la fabrication et de la dosimétrie, ainsi que l'obligation de rentrer dans la salle à chaque mise en place, rendent cette solution difficilement applicable à un grand nombre de patients. Elle semble probablement amenée

à disparaître, au profit d'autres solutions, y compris pour effectuer des compensations de surface et d'hétérogénéité.

✓ Les collimateurs multilames :

L'utilisation des collimateurs multilames est la méthode de choix. Au cours de l'irradiation, les lames occupent successivement des positions différentes de manière à ne laisser exposer chaque partie du champ (bixel) que pendant le nombre d'unités moniteurs nécessaires pour obtenir la dose voulue au point considéré. On distingue deux types de déplacement des lames :

- Le déplacement continu (mode dynamique) :
On définit un certain nombre de positions fixes des lames en les associant à un nombre relatif d'unités moniteurs. Pendant le traitement, les lames se déplacent en continu sur la base d'une interpolation linéaire entre ces positions fixes. On distingue la méthode de fermeture (closein) où les lames partent chacune de leur côté à la rencontre l'une de l'autre et la méthode de la fenêtre glissante (sliding window) où les mâchoires se déplacent dans le même sens à vitesse variable. L'inconvénient majeur de la méthode en fermeture est qu'elle ne permet pas de modulation présentant plusieurs maxima locaux dans le sens de déplacement des lames.
- Le déplacement discontinu (mode statique ou *step and shoot* ou *stop and shoot*) :
Lorsqu'il y a déplacement discontinu, le faisceau est arrêté entre deux positions fixes consécutives appelées « segment ». Cette technique impose que les caractéristiques de montée en régime de l'accélérateur soient excellentes.

Rosenwald²⁵⁴ a proposé quelques éléments de comparaison de ces différentes techniques de réalisation de la modulation d'intensité semblant aller en faveur du mode continu :

- Le mode discontinu peut être facilement réalisé sur un appareil permettant le mode continu, l'inverse n'étant pas vrai
- Le mode discontinu permet en principe à l'utilisateur de vérifier que la mise en place de chacun des segments est conforme à la prévision. La multiplicité des segments rend toutefois ce contrôle utopique et il faut davantage compter sur une vérification globale de la distribution de dose cumulée, pour laquelle les deux approches sont finalement comparables.
- On retiendra en mode continu l'absence d'interruption du faisceau et, de fait, la diminution du temps de traitement.
- Il faut souligner le risque de surdosage ou de sousdosage local lorsqu'on considère les mouvements internes des organes. En effet, en modulation d'intensité, il n'est pas indifférent que le déplacement d'un organe ait lieu au début ou à la fin de la séance. Sur ce point, et en l'attente de solutions de synchronisation de l'irradiation et des mouvements (gating), il y a plutôt avantage à réduire autant que possible les temps morts où il n'y a pas d'irradiation et à éviter des modulations de trop grande amplitude.
- La résolution spatiale de la modulation d'intensité dans le sens du déplacement des lames est supérieure en mode continu.
- Les possibilités de réalisation matérielle d'une modulation d'intensité dépendent des caractéristiques mécaniques et dosimétriques du collimateur multilame. Par exemple, une distance de dépassement de l'axe importante est requise pour permettre la technique de la fenêtre glissante où les deux lames doivent partir du même côté. La transmission résiduelle des lames est également un point important, puisqu'en modulation d'intensité de grande amplitude, certains points restent

cachés pendant une grande partie de l'irradiation. Si la dose souhaitée dans ces régions est très faible, cela peut être irréalisable.

✓ La tomothérapie :

La tomothérapie qualifie une technique d'IMRT qui permet l'irradiation du volume cible tranche par tranche. La première machine a été développée aux Etats-Unis par NOMOS Corporation sous le nom de « multivane intensity modulating collimator » (MIMiC). Cet appareil est fixé à la tête de l'accélérateur linéaire qui lui-même tourne à 360° autour de l'axe craniocaudal du patient. Le MIMiC est composé de 40 lames de tungstène organisées en 2 rangées. Les lames de tungstène sont déplacées par système pneumatique de telle sorte que chaque rangée peut contenir un nombre variable de lames. Chaque rangée de lames peut traiter au maximum (toutes les lames étant ouvertes) en une fois (une rotation du bras) un volume tissulaire de 2 cm d'épaisseur et de 20 cm de diamètre. Le dispositif disposant de deux rangées, il peut assurer l'irradiation d'une épaisseur tissulaire maximale de 4 cm en une fois. Pour une épaisseur tissulaire donnée, c'est la variation du nombre de lames de tungstène au cours de la rotation du bras qui assure la modulation d'intensité dans la tranche de tissu irradiée. Un volume cible dont la longueur dépasse 4 cm impose un déplacement craniocaudal du patient pour irradiation d'une nouvelle tranche tissulaire (tomothérapie en série). Un système plus complexe assure un déplacement continu du patient dans l'axe craniocaudal pendant la rotation du bras (tomothérapie hélicoïdale).

✓ Modulation d'intensité en arc-thérapie (Intensity-Modulated Arc Therapy = IMAT) :

Au lieu d'utiliser un champ d'irradiation réduit à une fente pour irradier une tranche de tissu comme en tomothérapie, l'IMAT utilise des champs conformés au volume cible par collimateur multilame. L'intensité n'est pas modulée à l'intérieur de chaque champ mais la modulation d'intensité est obtenue par la superposition de champs statiques (champs statiques tous les 5° à 10° de rotation du bras). Les limites de champ sont modifiées d'un champ statique à l'autre, au cours de la rotation du bras, de telle sorte que les champs restent adaptés aux contours du volume cible. Chaque champ statique a un poids relatif pour assurer la modulation d'intensité voulue. Plusieurs arcs de rotation non coplanaires sont utilisés.

✓ Le balayage :

L'utilisation d'un pinceau de rayons X balayant la surface du champ permet en principe de jouer à volonté sur l'intensité en chaque point du champ. Cette méthode a été expérimentée sur les microtrons de type race-track où l'utilisation d'un pinceau d'électrons de haute énergie frappant la cible de tungstène avec des angulations variables permet effectivement la création d'un pinceau de rayons X balayant la surface du champ.. Un des avantages de cette approche est de permettre une résolution spatiale et en intensité excellente dans toutes les directions. Toutefois, compte tenu de la spécificité des équipements permettant cette technique et des difficultés à disposer de système de vérification satisfaisants, cette méthode reste, pour le moment, expérimentale.

4.1.3.3. Les principes de la planification inverse :

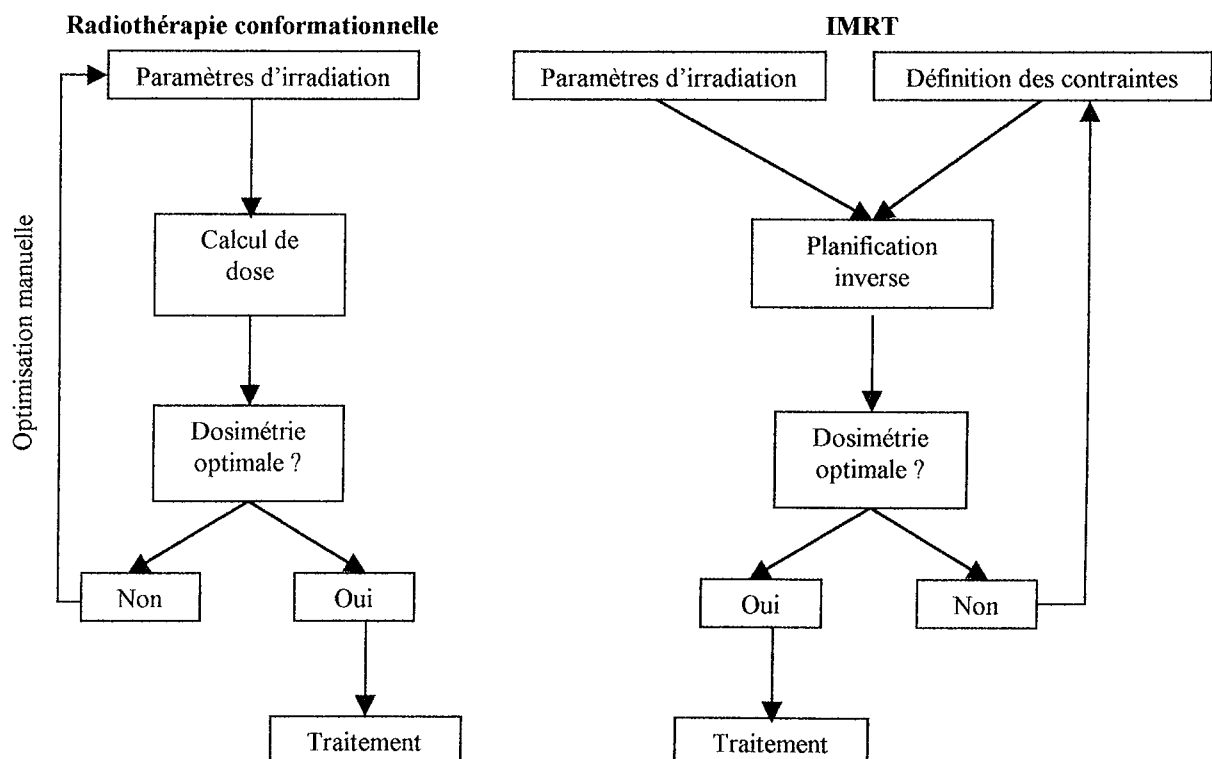
L'IMRT et la radiothérapie conformationnelle se distinguent dans leur approche dosimétrique. Elles ont en commun les étapes d'acquisition scanographique et de contournage des organes à risque. Elles diffèrent dans la démarche utilisée pour la préparation virtuelle du traitement.

En radiothérapie conformationnelle, le médecin établit, dans un premier temps, sur la base de son expérience acquise, une balistique « probabiliste » (énergie, nombre, orientation et pondération des faisceaux) qui lui semble pouvoir répondre aux objectifs dosimétriques (dose au volume cible et aux organes à risque). Le calcul dosimétrique est lancé et les résultats sont étudiés en terme de courbes isodoses et d'histogrammes dose-volume. Si la répartition de dose n'est pas satisfaisante, le médecin modifie secondairement sa balistique puis vérifie à nouveau les résultats dosimétriques. Des modifications itératives sont apportées jusqu'à ce qu'une dose uniforme satisfaisante soit obtenue dans la cible, sans que la dose dans les structures critiques n'excède leur seuil de tolérance. Il s'agit d'une optimisation du plan de traitement par « planification directe ».

En IMRT, la démarche est en quelque sorte inversée. La balistique est également établie initialement mais ne sera pas modifiée, à priori. Puis, le médecin définit ses contraintes dosimétriques pour le volume cible (doses minimales et maximales autorisées) et pour les organes à risque (dose maximale autorisée pour les organes en série et volume ne devant pas dépasser une certaine dose pour les organes en parallèle). Le logiciel de « planification inverse » va modifier le poids relatif de chacun des bixels des différents champs d'irradiation jusqu'à obtention d'une répartition de dose répondant au mieux aux contraintes dosimétriques initialement définies.

La difficulté majeure de la modulation d'intensité réside dans la définition des contraintes dosimétriques. Ces dernières sont issues de l'expérience acquise en radiothérapie conformationnelle.

Différences entre « Radiothérapie 3D standard » et IMRT

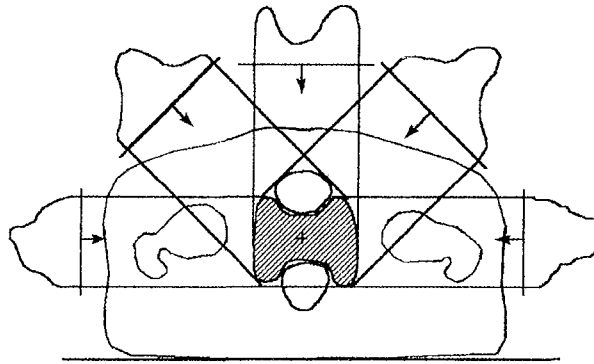


Toutefois, Fraass ²⁵⁷ précise que la modulation d'intensité, dans des situations simples, peut être obtenue par « step and shoot » de façon interactive, sans passer par les étapes d'une planification inverse. Après planification directe d'un plan de traitement conformationnel, les outils dosimétriques permettent de repérer les zones de sous ou sur dosage dans le PTV (non respect des contraintes d'homogénéité) ainsi que les zones d'exposition à haute dose des organes à risque. L'opérateur peut décider manuellement de compléter la dose sur certaines régions du PTV (segments) ou de cacher d'autres régions pendant une partie de l'irradiation. Cette démarche devient difficile lorsque le nombre de contraintes et le nombre de segments augmente.

4.1.3.4. Logiciels de planification inverse :

L'objectif est de déterminer, à partir d'une balistique établie, la modulation de chacun des faisceaux afin d'obtenir la distribution de dose globale souhaitée. Cette démarche requiert l'utilisation d'un programme dit de « planification inverse » qui comporte nécessairement un algorithme de calcul de dose associé à un système d'optimisation. Le logiciel utilisé au CAV est le logiciel Cadplan-Hélios. Dans leur état actuel, les programmes de planification inverse ne permettent pas une optimisation sur l'ensemble des paramètres de traitement mais uniquement sur la modulation d'intensité de chaque faisceau. La position de l'isocentre et l'ensemble de la balistique incombent toujours au médecin. Pour ce faire, ce dernier peut se fonder sur son expérience personnelle ou celle issue d'une revue de la littérature. Il faut garder à l'esprit que les positions optimales en modulation d'intensité peuvent différer sensiblement des positions optimales sans modulation d'intensité ²⁵⁴.

Représentation schématique de la modulation à appliquer à chacun d'un ensemble de faisceaux convergents, de manière à obtenir la distribution de dose souhaitée au sein d'un volume cible complexe. La modulation des faisceaux est réalisée de manière à diminuer leur contribution dans les zones qui sont en regard des organes critiques.



Les systèmes d'optimisation comportent deux composantes majeures :

✓ La description des critères souhaités (modèles d'optimisation) :

Le choix peut se porter entre deux types de critères : les critères physiques et les critères biologiques. Actuellement, les critères d'optimisation physique sont les plus utilisés, jusqu'à ce que les modèles biologiques soient correctement vérifiés et deviennent plus fiables.

- Les critères d’optimisation physiques :

Ils sont définis par des contraintes de dose.

- *Critères d’optimisation physiques simples :*

Ils définissent simplement la dose minimale dans le volume cible et la dose maximale dans les différentes structures critiques. Cette approche peut suffire pour des organes critiques dits en série.

- *Critères d’optimisation physiques évolués :*

Souvent, la spécification de critères physiques simples n’est pas suffisante et en particulier lorsque les organes à risque présentent un effet volume important (organes en série). Une solution à ces problèmes est de considérer des contraintes cliniques plus adéquates basées sur les relations dose-volume du type : « pas plus de X % de volume de l’organe ne doit recevoir une dose supérieure à Y Gy ». Le surdosage d’une partie de la structure peut rester acceptable si une proportion suffisante d’organe reste préservée.

Le médecin doit donc définir des critères relatifs à la valeur et à l’homogénéité de la dose souhaitée dans le volume cible ainsi que les contraintes aux organes critiques. Cela revient, pour chaque organe à risque, à placer quelques points sur un histogramme dose volume et à demander à ce que la courbe représentative de l’histogramme dose-volume pour cet organe reste en dessous. Généralement, l’utilisateur dispose de surcroît de coefficients de pondération lui permettant de quantifier, pour chaque critère ou contrainte, l’importance relative qu’il lui accorde.

- Les critères d’optimisation biologiques :

Ils reposent sur des fonctions mathématiques évaluant, en fonction de la dose reçue, la probabilité de contrôle tumoral (TCP) et la probabilité de complication des différents tissus sains (NTCP). Les paramètres de ces modèles mathématiques (paramètres radiobiologiques décrivant la réponse à l’irradiation des différentes structures tumorales ou saines) sont propres aux tissus considérés et sont basés sur des données cliniques obtenues pour des centaines de patients. A partir de ces modèles mathématiques, il est possible de construire une autre fonction mathématique qui exprime la probabilité de guérison du patient sans complication sévère en fonction de la dose reçue (P+ ou Probabilité d’obtenir un résultat positif du traitement).

- ✓ Les algorithmes mathématiques permettant d’atteindre les critères fixés (algorithmes d’optimisation) :

Leur rôle est d’optimiser les profils d’intensité modulée des différents faisceaux afin de minimiser ou maximiser les critères d’optimisation.

Plusieurs méthodes d’optimisation ont été proposées (directe ou itérative). C’est la méthode itérative par recherche de gradient qui est la plus répandue.

Les critères d’optimisation sont utilisés comme référence par le programme de planification inverse pour construire une fonction mathématique appelée « fonction objectif » qui prend en compte la différence entre la distribution de dose souhaitée et la distribution de dose courante. Le module d’optimisation cherche alors à adapter la distribution de dose courante (en jouant sur la modulation d’intensité de chaque faisceau) de manière à minimiser la fonction objectif.

Cette approche « inverse » est très différente de l’approche traditionnelle pour laquelle le processus itératif est entièrement contrôlé par l’opérateur qui s’arrête quand il est

satisfait, sur la base d'une inspection visuelle des résultats. En planification inverse, il suffit, en principe, de fournir les données anatomiques, de définir les objectifs et de laisser le programme travailler. En pratique toutefois, une certaine interactivité reste nécessaire car, au vu des résultats, l'utilisateur peut avoir à retoucher certains critères ainsi que leurs coefficients de pondération, voire la balistique, jusqu'à ce qu'il soit pleinement satisfait.

4.1.3.5. Séquencement des lames et calcul de la distribution de dose :

✓ Séquencement des lames :

Lorsque la modulation d'intensité souhaitée est obtenue, il reste à la réaliser par déplacement continu ou discontinu des lames. Le logiciel permettant le calcul de la position des lames pour obtenir une modulation donnée s'appelle un « séquenceur » ou « interpréteur ». Le principe de base du séquenceur est assez simple : il s'agit de déterminer pendant combien d'unités moniteurs chaque bixel doit rester caché ou exposé et, à partir de là, quelles positions doivent occuper les lames. Il convient de tenir compte des caractéristiques dosimétriques des collimateurs multilames (facteur d'atténuation des lames, fuites entre lames, largeur de pénombre..) qui peuvent modifier la distribution de la dose. Ces paramètres doivent être intégrés dans le logiciel de séquencement pour obtenir un résultat aussi proche que possible de la modulation d'intensité souhaitée.

Au terme du séquencement, on dispose de fichiers qui contiennent les positions successives occupées par les lames en fonction du nombre d'unités moniteurs total prévu. Ces fichiers, après conversion éventuelle, sont transférés à l'appareil de traitement.

✓ Calcul de la distribution de dose :

Au terme de ces étapes, le calcul de la distribution de dose est à nouveau réalisé. Cette vérification est rendue nécessaire pour deux raisons :

- Le calcul effectué lors de la planification inverse utilise une modulation d'intensité idéale, qui ne prend pas en compte la manière dont elle est réalisée. En effet, les caractéristiques dosimétriques des collimateurs multilames, évoquées plus haut, se répercutent sur la distribution de dose et peuvent donc modifier la modulation d'intensité réelle par rapport à la modulation théorique. Ainsi, il est évident qu'une planification inverse débouchant sur une valeur théorique nulle pour certains bixels n'est pas réalisable en pratique, compte tenu de la transmission résiduelle sous les lames.
- L'algorithme de calcul de dose utilisé en planification inverse est généralement approximatif. Pour avoir une bonne connaissance de la distribution réelle des doses, il faut donc faire appel à un algorithme plus précis, adapté à la modulation d'intensité et correctement validé.

Au terme du nouveau calcul, la distribution de dose obtenue peut être jugée insatisfaisante. Dans ce cas, il faut reprendre l'ensemble du processus en adaptant la position et l'orientation des faisceaux et/ou les critères d'optimisation jusqu'à obtention des résultats souhaités.

4.1.3.6. Quelle énergie en modulation d'intensité ?

Un des enseignements de la radiothérapie conventionnelle est que plus le volume cible est profond, plus il y a de bénéfice à utiliser des rayonnements de haute énergie pour ménager les tissus superficiels. Des énergies ≥ 10 MV sont conseillées pour des volumes cibles profonds en région pelvienne ou abdominale, particulièrement chez des patients épais.

Par ailleurs, il a été démontré que le dépôt de dose à proximité et à distance de la cible est différent pour des énergies différentes : Laughlin et al.²⁶⁰ ont constaté que pour une irradiation conformationnelle sans modulation d'intensité, l'utilisation de basses énergies assurait une distribution de dose plus serrée autour du volume cible (meilleure conformation) du fait d'une pénombre plus étroite, mais au prix d'un dépôt de dose plus élevé à distance du volume cible, près de la porte d'entrée du champ. Seuls les volumes cibles profonds semblent bénéficier de l'utilisation de rayonnements à haute énergie qui ont un meilleur rendement en profondeur. Ce bénéfice des hautes énergies semble diminuer avec l'augmentation du nombre de faisceaux.

L'un des dogmes de l'IMRT est que l'énergie élevée n'a plus la même importance. Cette thèse repose sur des travaux menés en tomothérapie dans le cancer de la prostate et qui ont montré l'équivalence de la distribution de dose au volume cible et aux organes critiques pour différentes énergies variant de 4 à 18 MV²⁶¹. Söderström et al.²⁶² ont confirmé que l'utilisation d'une modulation d'intensité réduisait considérablement l'importance du choix de l'énergie. Toutefois, ces auteurs soulignent que les énergies élevées restent préférables pour les tumeurs profondes, pour réduire la dose aux tissus superficiels.

Pirzkall et al.²⁶³ se sont inquiétés de la survenue de points « chauds » (supérieurs à 50% de la dose prescrite) hors PTV lors de l'élaboration de plans de traitement en IMRT pour des tumeurs profondes, en utilisant des rayonnements de 6 MV. Pour essayer de préciser si ces points chauds étaient le fait des caractéristiques propres au logiciel de planification inverse, du nombre de faisceaux utilisés ou de l'énergie choisie, les auteurs ont entrepris une étude sur 10 patients porteurs d'un cancer de la prostate traités par radiothérapie en modulation d'intensité à la dose de 75.6 Gy. Les auteurs, pour chaque patient, ont étudié la répartition de dose obtenue avec des plans de traitement utilisant des énergies de 6, 10 et 18 MV et des balistiques à 4, 6, 9 et 11 champs coplanaires non opposés. Il apparaît que l'utilisation d'une énergie de 6 MV avec une balistique à au moins 9 champs conduit à une répartition de dose équivalente aux plans de traitement utilisant des énergies plus élevées. Par contre, un plan de traitement réduit à 6 champs ou moins, avec une énergie de 6 MV, conduit à une augmentation de la distribution de dose dans les tissus sains à distance du volume cible (notamment les régions superficielles sous la peau), la distribution de dose au volume cible et aux organes à risque restant équivalente à celle des autres plans de traitement. La signification clinique de cette augmentation de la dose dans les tissus sains, à distance du volume cible, reste à préciser.

4.1.3.7. Choix de la balistique :

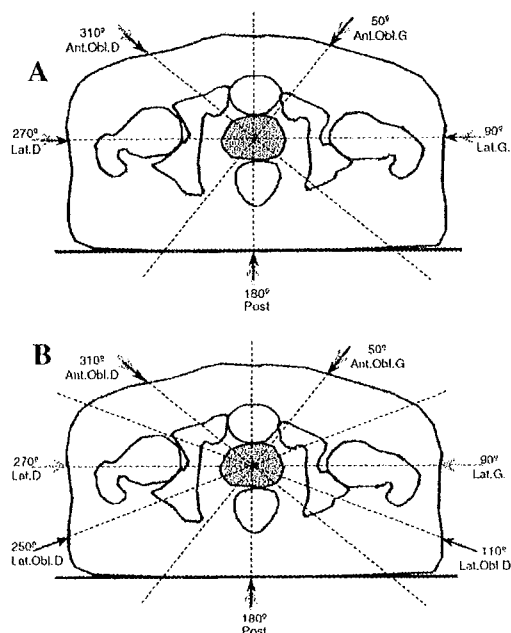
Le nombre et l'orientation des faisceaux sont également des paramètres influençant la qualité de la planification inverse.

Papatheodorou²⁵⁰ a proposé une étude comparative de différentes balistiques pour un traitement en IMRT à 80 Gy d'un cancer localisé de la prostate. Il apparaît que lorsqu'il s'agit de protéger un organe à risque donné, le choix de la balistique peut jouer un rôle considérable, même en modulation d'intensité. Ainsi, l'auteur a comparé la balistique habituellement utilisée dans son centre (balistique A) à une balistique modifiée où les latéraux sont remplacés par des obliques postérieurs lors de l'irradiation réduite à la prostate seule au-delà de 46 Gy (balistique B). Ces obliques évitent l'irradiation directe des têtes fémorales.

<i>Faisceaux</i>	Balistique A (standard) <i>Angle Bras (°)</i>	Balistique B (latéraux-obliques) <i>Angle Bras (°)</i>
Sur VCP1 : prostate + VS		
F1	180	180
F2	270	270
F3	310	310
F4	50	50
F5	90	90
Sur VCP2 : prostate seule		
F6	180	180
F7	270	250
F8	310	310
F9	50	50
F10	90	110

VCP1=volume cible prévisionnel 1 irradié jusque 46 Gy

VCP2= volume cible prévisionnel 2 irradié jusque 80 Gy



La balistique B a permis une nette diminution de la dose reçue aux têtes fémorales mais au prix d'une détérioration discrète des HDV du rectum et de la vessie, ce qui en limite son intérêt.

L'auteur propose également une comparaison d'une balistique à 5 faisceaux coplanaires (balistique A) à une balistique à 9 faisceaux coplanaires équidistants (180°, 220°, 260°, 300°, 340°, 20°, 60°, 100°, 140°). Il apparaît que la multiplication des faisceaux permet une réduction de dose aux organes critiques à distance du volume cible, notamment les têtes fémorales, puisque la contribution relative des différents faisceaux est moindre. Par contre, la pénombre en bordure du volume cible s'élargit, ce qui est peu favorable à la protection des organes critiques situés à proximité immédiate, avec notamment une altération des HDV du rectum et de la vessie. Au total, le plan avec la balistique classique à 5 incidences se montre supérieur à celui à 9 incidences.

Pour Stein²⁶⁴, le nombre de faisceaux coplanaires requis dépend du niveau de prescription et varie de 3 faisceaux pour 70 Gy à 5 voir 9 faisceaux pour 81 Gy. Pour Söderström²⁶⁵, un nombre important de faisceaux (≥ 5) n'est motivé que dans le cas de tumeurs profondes, de géométrie complexe, avec des bords concaves occupés par du tissu sain de

proximité. La prostate répond bien à cette description. De plus, d'après l'auteur, lorsque le nombre de faisceaux est élevé, l'optimisation de l'angle d'entrée des faisceaux perd de son intérêt du point de vue dosimétrique. Le choix de faisceaux équidistants en angles peut alors suffire.

A l'inverse, Price ²⁴³ ne retrouve pas d'intérêt à la multiplication des faisceaux coplanaires. Il lui préfère l'introduction de faisceaux non coplanaires.

Au Fox Chase Cancer Center, les tumeurs présentant une caractéristique péjorative (T2b-3 et/ou PSA_{initial} > 10 µg/L et/ou SG > 6 et/ou invasion péinerveuse) sont traitées par IMRT à 82 Gy (point ICRU). L'irradiation par modulation d'intensité ne concerne que le boost final. Le premier temps est amené par radiothérapie conformationnelle selon la séquence thérapeutique suivante :

- ✓ 1° série conformationnelle (4 champs coplanaires ; 2 Gy/séance ; prescription sur isodose 95%) :
 - 23 séances : PTV = [P + base des VS + aires ganglionnaires périprostatiques] + 1 cm
 - puis 5 séances : PTV = [P + base des VS] + 1 cm
- ✓ 2° série IMRT (5 champs coplanaires ; 2.1 Gy/séance ; prescription sur point ICRU) :
 - 11 séances : PTV = [P + base VS] + 0.5 cm

Les modalités pratiques de ce boost par modulation d'intensité sont les suivantes :

Modalités techniques de l'IMRT au FCCC

Balistique	Energie	Modulation de l'intensité	Paramètres d'optimisation Les contraintes sont pondérées selon leur priorité
5 faisceaux coplanaires isocentriques non opposés (0°, 75°, 135°, 225°, 285°)	6 MV	MLC en mode « step and shoot »	<u>Pour les organes à risque (OAR) :</u> - Rectum : $V_{72} \leq 20 \%$ - Vessie : $V_{69} \leq 20 \%$
	Marges CTV⇒PTV	Contention & Position	
	5 mm partout	-Décubitus -α Cradle « step and shoot » -Repérage écho. quotidien de la prostate	

FCCC = Fox Chase Cancer Center (Philadelphie)

MLC = Collimateur Multilames

V_{72} = Volume recevant une dose > 72 Gy / V_{69} = Volume recevant une dose > 69 Gy

Les auteurs ont comparé (moyenne sur 10 patients) ce plan de traitement à 3 autres plans coplanaires (2 plans à 7 faisceaux et 1 plan à 9 faisceaux) et 2 plans utilisant des faisceaux non coplanaires (1 plan à 5 faisceaux et 1 plan à 7 faisceaux). Les faisceaux non coplanaires (4) sont latéraux et obliques de bas en haut ou de haut en bas.

La comparaison dosimétrique des plans de traitement aboutit aux conclusions suivantes :

- Il n'y a pas de bénéfice dosimétrique à multiplier le nombre de faisceaux coplanaires (5 faisceaux font aussi bien que 7 ou 9)
- Les 2 plans non coplanaires permettent une réduction significative du volume rectal irradié à haute dose (la meilleure balistique semble être celle à 7 champs). On observe, en balistique non coplaire, une réduction de 20 à 25% de la dose reçue par plus de 20% de la paroi rectale (D₂₀ rectale) et une réduction de 10 à 15% de la dose reçue par plus de 10% de la paroi rectale (D₁₀ rectale). Ceci s'accompagne d'une réduction

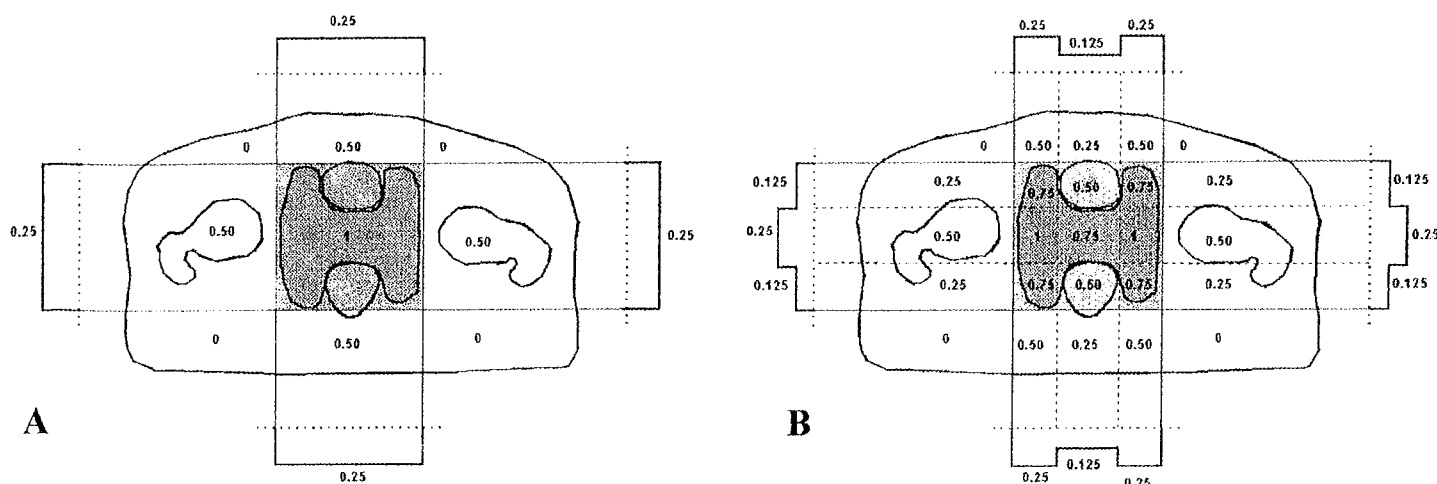
modérée du volume de PTV irradié à haute dose, la couverture par l'isodose 95% restant toutefois respectée (100% du PTV). Il n'y a pas de différence dosimétrique concernant la vessie.

Au total, la balistique à 5 voir 7 champs dont 4 sont non coplanaires semble apporter un bénéfice dosimétrique en terme de protection rectale sans réduire la couverture du PTV. Toutefois, le temps nécessaire pour assurer la rotation du pied de table est un inconvénient.

4.1.3.8. Représentation schématique théorique d'une modulation d'intensité :

On peut proposer une représentation schématique des effets sur la distribution de dose d'une modulation de l'intensité des faisceaux d'irradiation²⁵⁰.

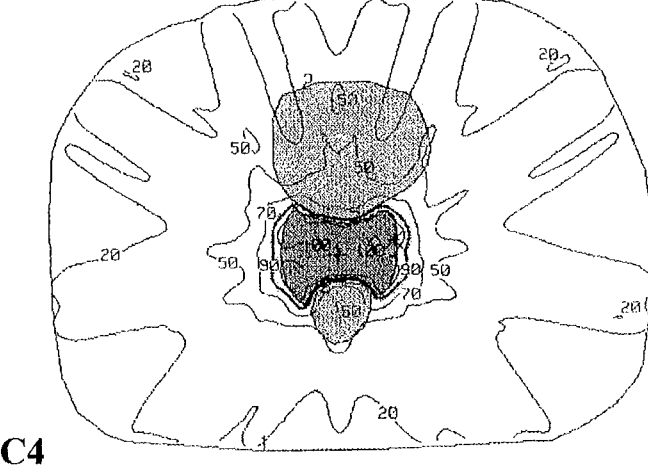
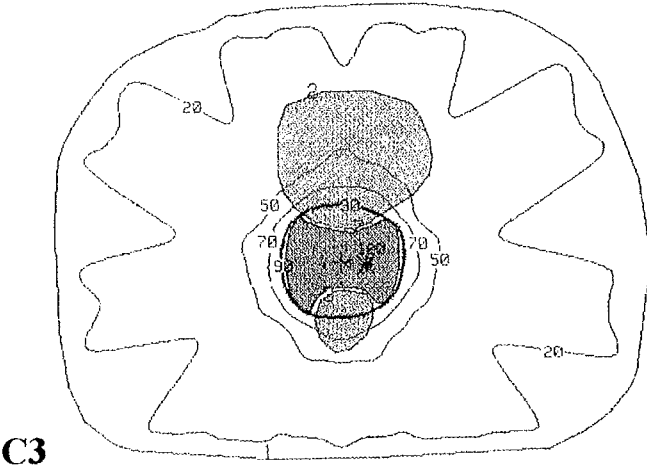
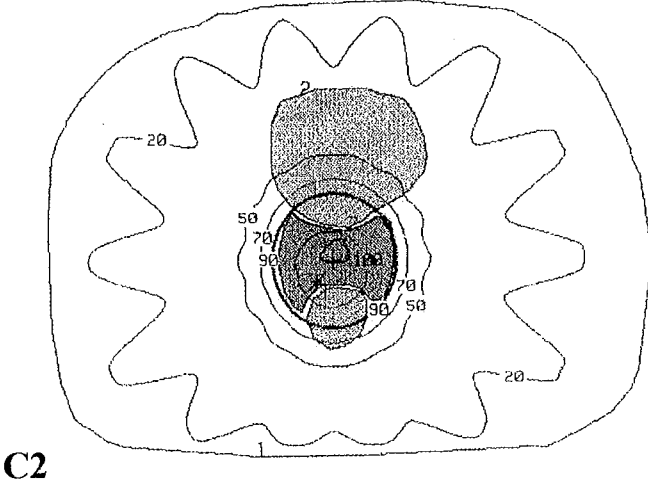
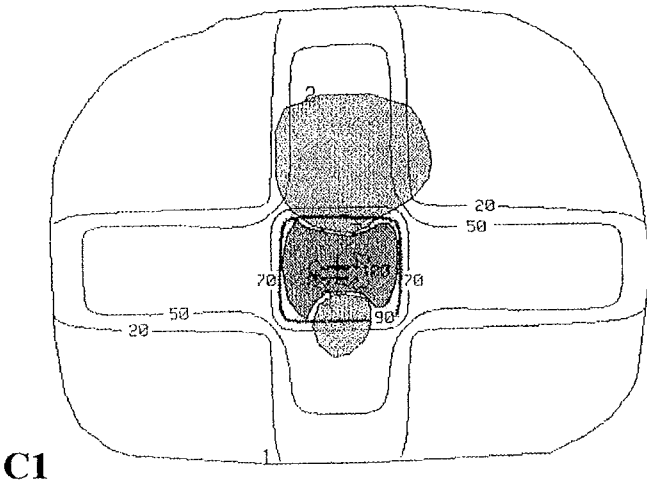
La prostate est un volume cible de disposition difficile, encadré par des organes à risque (vessie en avant, rectum en arrière et têtes fémorales latéralement) et présentant des limites concaves par endroit. Pour irradier ce volume, on peut utiliser une technique en boîte comportant deux paires de 2 faisceaux opposés, également pondérés, apportant chacun 25 % de la dose prescrite à l'isocentre. En négligeant l'atténuation du rayonnement (minime pour 2 faisceaux opposés), et la largeur de la pénombre, on obtient la distribution de dose de la figure A, où l'ensemble du volume reçoit effectivement 100 % de la dose apportée à l'isocentre. Cette irradiation se fait au détriment du rectum et de la vessie qui sont situés dans les concavités du volume cible et qui reçoivent également 100 %. Les têtes fémorales qui sont épargnées par les faisceaux antéro-postérieurs, ne reçoivent que 50 %. Dans le cas de la figure B, une modulation d'intensité simplifiée a été apportée aux quatre faisceaux, de manière à diminuer leur contribution d'un facteur 2 dans les zones qui sont en regard du rectum et de la vessie. On constate que la dose à ces deux organes est effectivement diminuée de 50 %, mais que cette diminution se fait au détriment de l'homogénéité de dose dans le volume cible, dont certaines parties ne reçoivent plus que 75 % de la dose initiale. Par ailleurs, la dose aux têtes fémorales n'a pas changé, mais un volume important de tissu sain qui recevait précédemment 50 %, ne reçoit plus que 25 % de la dose initiale à l'isocentre. Cet exemple, très schématique, illustre bien les apports et les limites d'une modulation d'intensité. On peut effectivement s'adapter à un volume de forme complexe (on peut jouer, en plus, sur le nombre et l'incidence des faisceaux), mais il s'agit toujours d'un compromis où il faut choisir ce que l'on privilégie.



Une autre représentation schématique illustre bien les différentes possibilités de réaliser un traitement conformationnel avec ou sans modulation d'intensité.

On retrouve à la figure C1 (page 123) la technique à 4 faisceaux peu satisfaisante. En remplaçant ces 4 faisceaux par une rotation continue sur 360° d'un faisceau à ouverture fixe (figure C2, page 123), on obtient un volume traité qui est cylindrique au lieu d'être parallélépipédique, ce qui n'est pas plus satisfaisant pour le volume cible concave considéré mais permet de diminuer la dose aux tissus environnants. Toutefois, on augmente la largeur de la pénombre en bordure du volume cible, ce qui est peu favorable à la protection des organes critiques situés à proximité immédiate. Le remplacement de la rotation continue par 9 positions fixes de faisceaux, pour lesquels on évite les faisceaux opposés (figure C3, page 123)), donne des résultats pratiquement équivalents, mais, à l'avantage de permettre l'adaptation de la forme des champs à la forme exacte du volume cible, tel qu'il est vu de la source (BEV), pour chaque incidence. On réalise ainsi un traitement conformationnel de niveau 2 qui améliore sensiblement la forme du volume traité, permettant une meilleure protection du rectum et de la vessie pour une couverture équivalente du volume cible. Toutefois, quel que soit le nombre de faisceaux coplanaires utilisés, les volumes traités par cette technique sont nécessairement convexes. En pratique, seule la modulation d'intensité permet d'obtenir des isodoses concaves pour s'adapter aux formes irrégulières du volume cible (figure C4, page 123). Soulignons que la concavité postérieure des isodoses élevées permettant d'éviter le rectum, tout en épousant la forme de la prostate pour l'irradier au mieux, présente un intérêt essentiellement pour une prescription de dose élevée. A dose standard (70 Gy), on voit sur la figure C3 (page 123) que la couverture de la prostate (CTV) par l'isodose 90% est bonne en technique conformationnelle (100% comme en IMRT) et que la vessie et le rectum restent irradiés dans des proportions (volume) et des niveaux de dose tolérables. Si la prescription passe à 80 Gy, l'isodose 90% passe à 72 Gy. Les contraintes dose-volume du rectum (les contraintes de dose de la vessie sont moins fortes) ne sont plus respectées. La seule solution en conformationnelle est de cacher le rectum en fin d'irradiation lorsqu'il a dépassé un certain seuil d'irradiation. Malheureusement, ceci s'accompagne d'un sous-dosage de la partie postérieure du volume cible. L'IMRT prend alors tout son intérêt.

Représentation schématique de la distribution de dose pour différents types d'irradiation, selon Papatheodorou²⁵⁰.



4.1.3.9. Bénéfices dosimétriques et cliniques d'une modulation d'intensité :

Oh et al.²⁶⁶ proposent une comparaison dosimétrique entre la radiothérapie conventionnelle (RT2D), la radiothérapie conformationnelle (RT3D) et la modulation d'intensité (IMRT). Les trois plans de traitement ont été établis pour trois patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate de même stade (T2, N0, M0). Quel que soit le type d'irradiation, le CTV comprenait la prostate et les vésicules séminales. La même dose a été prescrite pour les trois plans de traitement (arbitrairement 45 Gy) sur l'isodose d'enveloppe du PTV (Dmin PTV normalisée à 45 Gy).

Remarquons que dans cette étude, la réalisation d'un scanner en coupes fines pour tous les patients réduit le risque de « Geographic Miss » inhérent au centrage conventionnel.

	RTH 2D	RTH 3D	IMRT
<i>Balistique</i>	4 champs réduits sur la loge de 10×10 cm (0°, 90°, 180°, 270°) Isopondérés	6 champs conformés au PTV par BEV (30°, 90°, 140°, 220°, 270°, 320°) Isopondérés	Tomothérapie en série
Simulation et dosimétrie	Simulateur conventionnel puis dosimétrie 2D	Simulation virtuelle et dosimétrie 3D par planification directe	Dosimétrie par planification indirecte

L'analyse des HDV et des statistiques dosimétriques aboutit aux conclusions suivantes :

Pour une même dose minimale au PTV, l'IMRT est à l'origine des plus fortes valeurs de $D_{moyenne}$ et de D_{max} dans ce volume. L'isodose d'enveloppe du CTV est de 50 Gy en IMRT contre 46 Gy en RT2D et 47 Gy en RT3D. En d'autres termes, l'IMRT a majoré le gradient de dose à l'intérieur du PTV, assurant une meilleure couverture du CTV.

En analyse visuelle des HDV, il apparaît clairement que l'IMRT irradie un plus grand volume de PTV et de CTV à haute dose que les autres modalités d'irradiation.

La RT2D délivre une dose moyenne plus importante à la vessie et au rectum que la RT3D qui utilise des champs obliques pour épargner ces organes. La dose moyenne à la vessie est plus élevée avec l'IMRT qu'avec chacune des 2 autres techniques. En analyse visuelle des HDV, c'est la RT3D qui assure la meilleure épargne vésicale aux faibles, moyennes et hautes doses, suivi de la RT2D puis de la tomothérapie. Cette plus forte irradiation vésicale en modulation d'intensité s'explique par les faibles contraintes de doses imposées au logiciel de planification inverse vis à vis de cet organe, dans cette étude. Nous savons que la vessie est relativement radiorésistante et qu'elle ne constitue pas un obstacle majeur à l'escalade de dose (voir chapitre « les contraintes de dose issues de l'expérience clinique »). A l'inverse, l'IMRT, grâce à la possibilité qu'elle offre de conformer la région des hautes doses au volume cible et d'éviter le rectum (prescription de contraintes de dose sévères et prioritaires vis-à-vis du rectum), assure la meilleure épargne rectale vis à vis des moyennes et hautes doses. Cette particularité dosimétrique est un atout essentiel dans une politique d'escalade de dose puisque l'on sait que les complications rectales tardives de grade ≥ 2 sont le principal facteur limitant de la radiothérapie prostatique à haute dose.

L'analyse des courbes isodoses sur coupes scanners aboutit aux conclusions suivantes :

L'irradiation par 4 champs est appelée « technique de la boîte » car la répartition des isodoses élevées prend la forme d'une boîte carrée. Les isodoses faibles s'étalent dans l'axe des champs et couvrent une grande partie de tissu sain.

En technique conformationnelle, les isodoses élevées se concentrent sur un volume plus réduit autour du PTV (amélioration de la conformation) mais leur forme reste convexe. La croissance de dose est plus rapide (augmentation du gradient) et plus forte (augmentation de $D_{\max}$) à l'intérieur de ce volume. Les isodoses faibles sont également plus resserrées, irradiant un volume de tissus périphérique plus faible.

En tomothérapie, les isodoses élevées sont encore plus resserrées autour du PTV pour en épouser la forme concave à certains endroits, ce qui permet une épargne maximale de la paroi rectale vis-à-vis des hautes doses. Le gradient de dose et la dose maximale sont encore plus élevées dans le PTV qu'en radiothérapie conformationnelle. Par ailleurs, la multiplication des portes d'entrée conduit à un étalement des faibles doses dans les tissus sains. Les isodoses faibles sont plus larges et incluent un plus grand volume de tissus périphériques.

Verhey ²⁶⁷ souligne le fort gradient de dose entre la région des hautes doses et celle des faibles doses en IMRT. Ce gradient est plus fort qu'en radiothérapie conformationnelle. Cette décroissance rapide des doses est bénéfique puisqu'elle réduit l'irradiation à haute dose des organes à risque de proximité. Toutefois, si des marges insuffisantes sont utilisées autour du CTV pour définir le PTV, le risque de sous-dosage du volume tumoral est plus important. Inversement, la croissance rapide des doses à l'intérieur du PTV, telle qu'elle est décrite ci-dessus par Oh et al., entraîne un risque plus élevé d'irradiation rectale ou vésicale à forte dose en cas de marge excessive. Verhey conclut qu'en modulation d'intensité, une attention particulière doit être portée à l'étude des erreurs de repositionnement et de la mobilité interne pour un calcul optimal des marges.

De Meerleer et al. ²²³ ont souligné les bénéfices dosimétriques de l'IMRT par rapport à la radiothérapie conformationnelle à condition que des contraintes d'homogénéité de dose dans le PTV soient intégrées dans le processus d'optimisation. Les auteurs ont établi 5 plans de traitement différents pour 32 patients. La différence entre ces plans réside dans le mode d'optimisation du poids relatif des faisceaux.

✓ 3 plans conformationnels :

- 3D-man : optimisation manuelle standard (planification directe)
- 3D-optim : le poids relatif des faisceaux est calculé par planification inverse (calcul d'une fonction objectif) mais sans modulation de l'énergie à l'intérieur des champs
 - 3D-optim-lim : intégration dans la fonction objectif de contraintes d'homogénéité de dose dans le PTV
 - 3D-optim-unlim : pas de contraintes d'homogénéité de dose dans le PTV

✓ 2 plans en modulation d'intensité (Step and shoot) :

- IMRT-lim : intégration dans la fonction objectif de contraintes d'homogénéité de dose dans le PTV (calcul d'un index d'inhomogénéité = $[D_{\max} - D_{\min}] / D_{\text{médiane}}$)
- IMRT-unlim : pas de contraintes d'homogénéité de dose dans le PTV

Après optimisation, tous les plans de traitement ont été normalisés pour amener la $D_{\max}$ rectale à 72 Gy.

Résultats dosimétriques sur le PTV :

L'IMRT-lim apporte, au PTV, à peu près la même $D_{\min}$ que les 3 plans de traitement de radiothérapie conformationnelle. Par contre, l'IMRT-lim augmente D_{90} , $D_{\max}$, D_{moyenne} , $D_{\text{médiane}}$ et D_{10} . Donc l'IMRT-lim a majoré le gradient de dose dans le PTV ce qui a permis

d'augmenter le volume de PTV irradié à fortes doses sans diminuer la $D_{\min}$, c'est-à-dire sans diminuer la qualité de couverture du volume cible.

Il apparaît que l'IMRT-unlim est insatisfaisante. Elle est à l'origine d'une augmentation du volume irradié à haute dose (augmentation $D_{\max}$, D_{moyenne} , $D_{\text{médiane}}$ et D_{10}) mais également d'une diminution de $D_{\min}$ et D_{90} .

Au total, sur l'ensemble des 5 plans de traitement, c'est l'IMRT-lim qui assure la meilleure probabilité de contrôle tumoral (TCP). L'IMRT-unlim donne la moins bonne TCP.

Résultats dosimétriques sur le rectum :

La $D_{\max}$ rectale est de 72 Gy pour tous les plans.

L'IMRT-lim permet, par rapport aux trois plans conformationnels, une diminution du volume rectal irradié à faibles, moyennes et hautes doses (diminution V_{20} , V_{40} , V_{60} et V_{65}). Cette différence augmente dans les hautes doses. L'épargne rectale est encore meilleure avec l'IMRT-unlim. La probabilité de complication rectale (R-NTCP) est plus faible en IMRT qu'en radiothérapie conformationnelle. C'est avec l'IMRT-unlim que la R-NTCP est la plus faible.

Résultats dosimétriques sur la vessie :

Les différences entre IMRT et radiothérapie conformationnelle sont moins flagrantes. Les deux plans en IMRT conduisent à une majoration de la $D_{\max}$ vésicale. L'IMRT-unlim majore nettement le volume vésical irradié à très forte dose (V_{80}). Cette majoration existe également avec l'IMRT-lim mais beaucoup plus modérément. Les différences de NTCP vésicales (V-NTCP) sont moins nettes que pour le rectum. Globalement, l'IMRT-lim majore V-NTCP par rapport aux plans conformationnels ainsi que par rapport à l'IMRT-unlim. Nous garderons à l'esprit que la toxicité vésicale n'est pas l'obstacle principal à l'escalade de dose.

Au total :

Les auteurs concluent à la supériorité de l'IMRT-lim par rapport à tous les autres plans de traitement.

Teh et al.^{259,268} ont étudié le bénéfice d'une irradiation par modulation d'intensité en terme de toxicité aiguë. Cent patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate (T1c-3, N0,M0) ont été traités par IMRT (MIMiC) à la dose de 70 Gy prescrite sur l'isodose 85%, ce qui revient à une prescription de 80 Gy au point ICRU. Le CTV comprend la prostate plus les vésicules. Les modalités de cette irradiation sont les suivantes :

Modalités techniques de l'IMRT au BCN&TMH

Balistique	Energie	Modulation de l'intensité	Paramètres d'optimisation Les contraintes sont pondérées selon leur priorité
Arc-thérapie	15 MV	MIMiC	<u>Dose de prescription :</u> -70 Gy sur isodose 85%
	Marges CTV⇒PTV	Contention & Position	<u>Contraintes organes à risque :</u> -Rectum Dmax = 65 Gy -Vessie Dmax = 68 Gy
	5 mm partout	-Procubitus -Contention personnalisée (sac de billes sous vide) -Ballon rectal quotidien pour immobilisation de la prostate	

BCN&TMH = Baylor College of Medicine and The Methodist Hospital (Houston Texas)

Les auteurs observent une dose moyenne au rectum faible (35 Gy) associée à une tolérance aiguë excellente, notamment rectale. Il n'y a aucune toxicité aiguë rectale ou vésicale de grade ≥ 3 (grading RTOG). Plus de 80% des patients n'ont eu aucune toxicité rectale aiguë.

Fréquence des toxicités aiguës

	Vessie	Rectum
Pas de toxicité aiguë	27 %	83 %
Grade 1	38 %	11 %
Grade 2	35 %	6 %

Ces chiffres sont comparés à ceux obtenus par l'équipe de Pollack dans leur essai randomisé d'escalade de dose à 78 Gy (boost conformationnel après une première phase conventionnelle). La comparaison est en faveur de l'IMRT.

Damen et al.²⁴⁷ rapportent l'expérience d'une escalade de dose en IMRT au Netherlands Cancer Institute. Les auteurs ont comparé, chez 5 patients, les résultats dosimétriques d'une irradiation conformationnelle standard et d'une irradiation en modulation d'intensité, à la dose de 78 Gy, prescrite au point ICRU. Le CTV comprend les vésicules séminales plus la prostate pour tous les patients étudiés. Le plan conformationnel est établi selon le protocole du NCI (description dans le chapitre « Les principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle décrits dans la littérature »). Le plan IMRT est établi selon le protocole suivant :

Modalités techniques de l'IMRT au NCI

Balistique	Energie	Modulation de l'intensité	Paramètres d'optimisation Les contraintes sont pondérées selon leur priorité
5 faisceaux coplanaires isocentriques non opposés (36°, 100°, 180°, 260°, 324°)	18 MV	MLC en mode step and shoot	<u>Pour le PTV :</u> - Dose de prescription au PTV (78 Gy) - Contraintes d'homogénéité de dose dans PTV (95% ; 107%) <u>Pour les organes à risque (OAR) :</u> - Rectum : $V_{70} \leq 40\%$ (contrainte prioritaire) $V_{65} < 45\%$; $V_{70} < 30\%$; $V_{75} < 5\%$ - Têtes fémorales : $V_{52} < 5\%$ - Vessie : - Pas de contraintes (La vessie est considérée comme n'étant pas un obstacle à l'escalade de dose)
	Marges CTV $\Rightarrow$ PTV	Contention & Position	
	10 mm jusque 68 Gy Puis (boost) 5 mm réduit à 0 mm en AR	-Décubitus -Pas de contention	

NCI = Netherlands Cancer Institute

MLC = Collimateur Multilames / AR = Arrière

V_{65} = Volume recevant une dose > 65 Gy

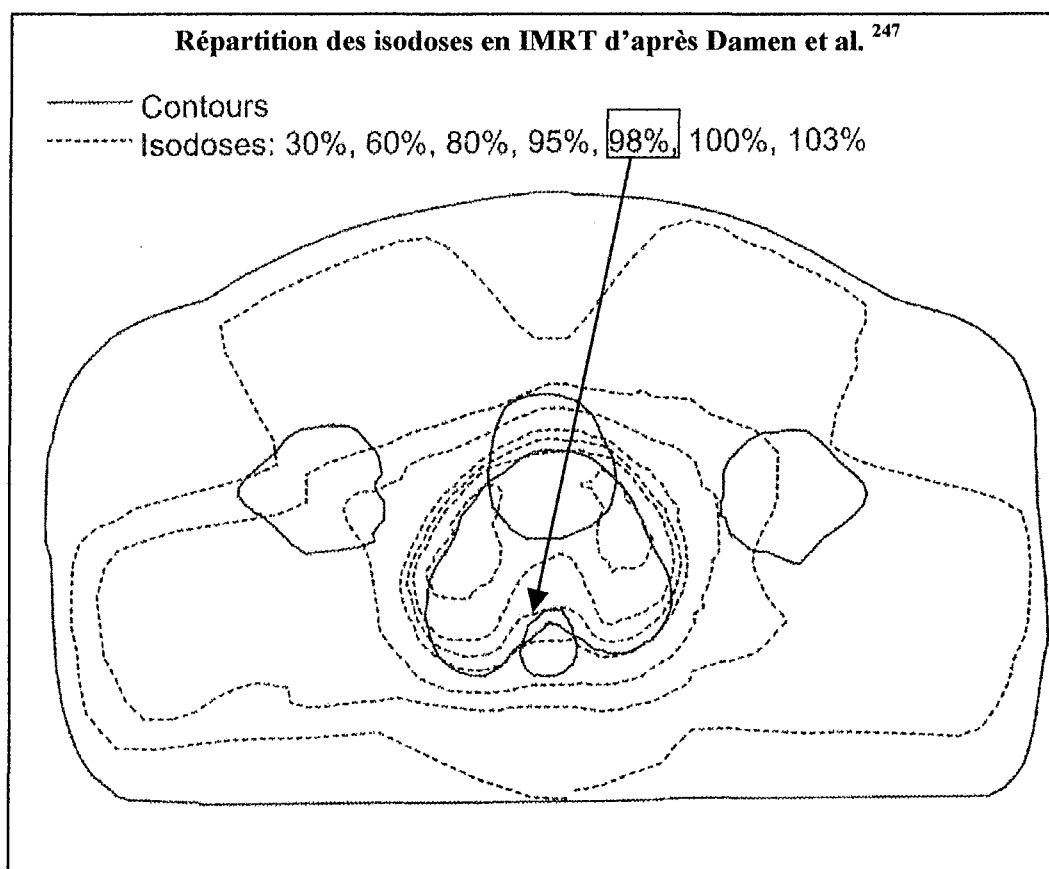
Nous garderons à l'esprit que pour une escalade de dose à 78 Gy en technique conformationnelle, cette équipe réduit la marge autour du CTV à partir de 68 Gy (marge réduite de 10 mm à 5 mm et annulée en arrière pour moins irradier le rectum). Cette politique d'épargne rectale conduit inexorablement à accepter un certain degré d'hétérogénéité de dose dans le PTV, l'escalade de dose à 78 Gy concernant plus la partie antérieure de la glande que sa partie postérieure.

En technique IMRT, les isodoses élevées sont concaves dans leur partie postérieure ce qui se traduit sur les HDV par une réduction significative du volume de paroi rectale irradié à haute dose. Le bénéfice, par rapport à la radiothérapie conformationnelle, est plus net pour les patients qui ont un overlap important entre le rectum et le PTV. La D_{max} au rectum

diminue de 3 Gy pour les patients avec un overlap important et de 1 Gy pour les autres. La probabilité de complication rectale (NTCP rectale) est également diminuée.

Par l'analyse visuelle des courbes isodoses, on observe, en IMRT, une amélioration de la conformation des isodoses élevées autour du CTV (sur le schéma ci-dessous, on voit l'isodose 98% éviter le rectum, tout en épousant une forme concave pour irradier, au mieux, la partie postérieure de la glande).

Au total, il apparaît, dans le cadre d'une escalade de dose à 78 Gy, un bénéfice dosimétrique de l'IMRT : bénéfice dans la couverture à haute dose du PTV ; bénéfice dans la protection du rectum vis-à-vis de ces mêmes hautes doses.



Zelefski et al. ^{123,241} ont proposé les résultats cliniques d'une expérience d'escalade dose en technique IMRT sur un grand nombre de patients.

Les auteurs proposent des résultats préliminaires sur les bénéfices acquis en terme de toxicité rectale et vésicale grâce l'apport d'une modulation d'intensité ¹²³. La comparaison s'effectue entre 61 patients traités par « radiothérapie conformationnelle standard » (voir annexe « Description des principaux protocoles de radiothérapie ») et 171 patients traités par modulation d'intensité (modalités techniques synthétisée dans le tableau ci-dessous). Pour tous les patients, le CTV comprend la prostate plus les vésicules séminales. La dose prescrite est de 81 Gy sur l'isodose d'enveloppe du PTV. Nous garderons à l'esprit que pour une telle escalade de dose, en technique conformationnelle standard, le rectum est caché sur tous les champs à partir de 72 Gy, ce qui conduit inexorablement à cacher une partie du PTV sur les 5 dernières séances.

Modalités techniques de l'IMRT au MSKCC

Balistique	Energie	Modulation de l'intensité	Paramètres d'optimisation Les contraintes sont pondérées selon leur priorité
5 faisceaux coplanaires isocentriques non opposés (0°, 75°, 135°, 225°, 285°)	15 MV	MLC en mode dynamique (fenêtre glissante)	<i>Pour le PTV :</i> - Dose de prescription au PTV - Contraintes d'homogénéité de dose dans le PTV (-5% ; +7%) <i>Pour les organes à risque (OAR) :</i> - D_{max} - Contraintes Dose-Volume : < 40% de la dose prescrite à la paroi rectale < 58% de la dose prescrite à la paroi vésicale - Au niveau de la zone d'overlap entre PTV et OAR < 88% de la dose prescrite pour l'overlap PTV-Rectum < 98% de la dose prescrite pour l'overlap PTV-Vessie
	Marges CTV⇒PTV	Contention & Position	
	10 mm réduite à 6 mm en AR	Procubitus Contention thermoplastique	

MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

MLC = Collimateur Multilames

D'après l'analyse des HDV, l'IMRT améliore la couverture du PTV et donc du CTV par l'isodose 81 Gy (99% du CTV reçoit 81 Gy en IMRT versus 94% en conformationnelle). En analyse visuelle des isodoses, il apparaît nettement que les caches rectaux placés en fin de radiothérapie conformationnelle sont responsables d'un sous-dosage de la partie postérieure du PTV.

Par ailleurs, l'IMRT diminue le volume du rectum, de la vessie et des têtes fémorales irradiés à fortes doses (réduction du volume rectal irradié entre 50 et 77 Gy, du volume vésical irradié entre 55 et 85 Gy et des têtes fémorales irradiées à plus de 30 Gy). Le volume de paroi rectal et vésical recevant une dose ≥ 75 Gy est réduit.

D'un point de vue clinique, l'IMRT a permis une réduction significative de la toxicité aiguë rectale de grade 1+2 et une augmentation du nombre de patients n'ayant présenté aucune toxicité rectale aiguë. Concernant la toxicité tardive, l'IMRT a permis une réduction hautement significative du taux de séquelles rectales de grade 2. La probabilité actuarielle à 2 ans de complications rectales tardives de grade 2+3 est diminuée. La modulation n'a pas réduit significativement les toxicités urinaires aiguës et tardives.

Au total : La modulation d'intensité utilisée dans le cadre d'une escalade de dose à 80 Gy semble bénéfique. Elle augmente la couverture par les hautes doses du PTV. Elle réduit, par ailleurs, le volume de paroi rectale recevant une dose ≥ 75 Gy, ce qui se traduit par une réduction du taux de complications rectales aiguës de grade 1+2 et tardives de grade 2. Ces résultats ont encouragé cette équipe à poursuivre leur escalade de dose, par IMRT, jusque 86.4 Gy.

Les résultats préliminaires (suivi médian = 24 mois) de cette escalade de dose ont été publiés très récemment²⁴¹. Un total de 772 patients (T1c-3, N0, M0) ont été traités par modulation d'intensité à la dose de 81 Gy (698 patients) ou 86.4 Gy (74 patients).

Résultats en terme de toxicité :

Grading RTOG	Complications Aiguës		Complications Chroniques	
	Rectales	Urinaires	Rectales	Urinaires
0	74 %	33 %	89 %	74 %
1	22 %	38 %	9 %	16 %
2	4 %	28 %	1.5 %	9.5 %
3	0 %	1/772	0.5 %	0.5 %
4	0 %	0 %	0 %	0 %

La tolérance aiguë est excellente, principalement représentée par les grades 1 et 2 (toxicité urinaire > rectale).

La tolérance tardive est également bonne. La probabilité actuarielle à 3 ans de complications tardives de grade ≥ 2 est de 4% pour les complications rectales et 15% pour les complications urinaires. Il n'y a pas de toxicité de grade 4.

Il n'apparaît pas de différence statistique en terme de toxicité aiguë ou chronique entre les patients traités à 81 Gy et ceux traités à 86.4 Gy, ce qui confirme la faisabilité de cette escalade.

Comparant ces résultats à ceux observés chez des patients traités par radiothérapie conformationnelle à 81 Gy, les auteurs confirment que l'IMRT permet la réduction des complications rectales aiguës et chroniques (grade ≥ 2). L'absence d'effet sur la toxicité urinaire, par rapport à la radiothérapie conformationnelle, malgré une réduction du volume de vessie irradiée à haute dose, s'expliquerait par l'absence de contraintes spécifiques vis-à-vis de l'urètre. Bien que la dose au col vésical puisse jouer un rôle sur la survenue de symptômes urinaires, la dose à l'urètre est très probablement également déterminante. Il semblerait utile de réduire la dose péri-urétrale pour des tumeurs de la zone périphérique. Ces nouvelles contraintes de dose imposent le recours à de nouvelles modalités d'imagerie fonctionnelles (Spectroscopie par IRM, PETscan) pour localiser avec une haute précision la zone tumorale. Des contraintes de dose spécifiques au bulbe pénien pourraient également s'envisager pour préserver la fonction sexuelle.

Résultats en terme de contrôle biologique :

La survie sans récurrence biologique actuarielle à 3 ans est respectivement de 92%, 86% et 81% pour les groupes pronostiques favorable, intermédiaire et défavorable. Ces résultats sont, pour l'instant, comparables à ceux observés en radiothérapie conformationnelle à 81 Gy. Ainsi, le risque théorique d'augmentation paradoxale du « geographic miss » lié à la meilleure conformation des isodoses élevées ne semble pas se confirmer. Nous soulignerons, à l'inverse, que la meilleure couverture du PTV et du CTV ne semble pas s'accompagner d'un bénéfice thérapeutique.

En date de la publication, il n'apparaît pas de différence du contrôle biologique entre les patients traités à 81 Gy et ceux traités à 86.4 Gy. Toutefois, un recul plus important est nécessaire pour savoir si le plateau de la courbe dose-réponse a été effectivement atteint.

4.1.3.10. IMRT et hypofractionnement :

Kupelian et al.^{269,270} proposent les résultats d'une irradiation hypofractionnée menée par modulation d'intensité. L'escalade de dose, dont le bénéfice est prouvé, s'accompagne d'un allongement non négligeable de la durée d'irradiation. Par ailleurs le rapport α/β du tissu tumoral prostatique est supposé bas²⁷¹. Il semble donc exister un double bénéfice potentiel à l'augmentation de la dose par fraction. Toutefois, un traitement hypofractionné s'accompagne d'une augmentation du risque de toxicités tardives ($\alpha/\beta=3$ pour les réactions tardives). Aussi, l'épargne des tissus sains doit être optimale lorsqu'on envisage une irradiation hypofractionnée dans le cadre d'un traitement curatif. L'IMRT avec la possibilité qu'elle offre de préserver les tissus sains de voisinage et notamment le rectum semble être l'outil idéal pour envisager une modification du fractionnement.

Les auteurs proposent les résultats préliminaires (recul médian 25 mois) entre 116 patients traités par radiothérapie conformationnelle à 78 Gy (2 Gy/séance en 8 semaines) et 166 patients traités par IMRT hypofractionnée (SCIM-RT pour Short Course Intensity-Modulated Radiotherapy) à 70 Gy (2.5 Gy/séance en 5 semaines $\frac{1}{2}$). Pour un rapport

$\alpha/\beta=3$, ces deux doses sont à peu près équivalentes d'un point de vue radiobiologique. Les patients sont tous porteurs d'un cancer localisé de la prostate (T1-3, N0,M0). Pour les deux techniques, la prescription est faite sur l'isodose d'enveloppe du CTV (prostate $\pm$ vésicules selon les facteurs de risque). Les modalités pratiques de l'irradiation conformationnelles sont données dans le chapitre « Les principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle décrits dans la littérature ». Les modalités pratiques de la modulation d'intensité sont résumées dans le tableau suivant :

Modalités techniques de l'IMRT au CCF

Balistique & Fractionnement	Energie	Modulation de l'intensité	Paramètres d'optimisation (pondération des différentes contraintes selon leur priorité)
5 faisceaux coplanaires isocentriques non opposés (1 ant, 2 latéraux, 2 obliques ant)	10 MV	MLC en mode dynamique (fenêtre glissante)	<i>Pour le CTV :</i> - Dose de prescription au CTV (70 Gy) - Contraintes d'homogénéité de dose dans le CTV : 2.5 Gy/séance
	Marges CTV$\Rightarrow$PTV	Contention & Position	<i>Pour les organes à risque (OAR) :</i>
	AR : 4 mm Lat : 8 mm Autres: 5 mm	-Décubitus -Pas de contention -Repérage écho. quotidien de la prostate	- Rectum : $V_{50} \leq 30\%$ $D_{max} = 74$ Gy Vol rectal recevant la dose prescrite (70 Gy) ≤ 15 cm ³ - Vessie : $V_{55} \leq 30\%$ $D_{max} = 74$ Gy

CCF = Cleveland Clinic Foundation

MLC = Collimateur Multilames / AR = Arrière / Lat = Latéralement

V_{50} = Volume recevant une dose > 50 Gy / V_{55} = Volume recevant une dose > 55 Gy

La survie actuarielle sans récurrence biologique à 30 mois est sensiblement améliorée en SCIM-RT, mais la différence n'est pas statistiquement significative (88% versus 94% $p=0.084$). En tous cas, l'efficacité thérapeutique n'est pas diminuée par l'hypofractionnement.

La SCIM-RT s'accompagne d'une réduction significative des complications rectales aiguës de grade 1 et 2 (grading RTOG) et d'une augmentation du nombre de patient ne présentant aucune toxicité aiguë rectale (grade 0). Par contre, il n'y a pas de différence au niveau de la toxicité urinaire aiguë, reflétant le fait que la symptomatologie urinaire est plus le fait d'une urétrite ou d'une prostatite que d'une cystite.

La fréquence des complications urinaires chroniques de grade ≥ 2 est très faible dans les deux bras (2 grades 2 et 0 grade 3 dans chaque bras) sans qu'il apparaisse de différence significative.

Par contre, la fréquence des complications rectales chroniques de grade 3 est significativement diminuée avec la SCIM-RT (1% versus 7% $p=0.011$).

Enfin, la SCIM-RT est associée à un meilleur score de satisfaction sexuelle évaluée par questionnaire de qualité de vie rempli avant et après traitement.

Au total : il apparaît un bénéfice de la SCIM-RT en terme de toxicité rectale sévère et en terme de satisfaction sexuelle après irradiation. Le temps de traitement est diminué, sans réduction de l'efficacité thérapeutique.

4.1.3.11. IMRT en un ou deux temps (le boost intégré) :

Bos et al.²⁴⁸ ont étudié l'intérêt, dans le cadre d'une escalade de dose, d'une irradiation en modulation d'intensité avec boost intégré (SIB pour « Simultaneous Integrated Boost ») par rapport à une irradiation en IMRT séquentielle (1^o temps sur PTV1 puis boost sur PTV2).

Pour cette équipes, le CTV comprend la prostate + les vésicules séminales. Deux volumes cibles sont définis, habituellement traités de façon séquentielle :

- ✓ PTV1 = CTV + 10 mm d'expansion 3D. Ce grand volume est irradié à 68 Gy.
- ✓ PTV2 = CTV + 5 mm d'expansion 3D réduite à 0 mm en arrière. Ce volume réduit, sans overlap avec le rectum, bénéficie de l'escalade de dose à 78 Gy.

Le SIB consiste à irradier le grand volume (PTV1) et le volume réduit (PTV2) en même temps à chaque séance, à des niveaux de dose par fraction différents. Le principe du boost intégré en IMRT a été étudié en ORL pour réduire l'étalement²⁷² et pour réduire la dose reçue par les organes à risque^{273,274}. Dans le cadre du cancer de la prostate, les auteurs se proposent uniquement de vérifier le bénéfice de cette technique en terme d'épargne rectale.

Le fractionnement n'est pas modifié sur PTV2 (2 Gy/séance), ce qui signifie que la dose par fraction est diminuée pour PTV1 (la dose minimale par fraction reste toutefois égale à 1.66 Gy sur ce volume).

Le bénéfice attendu de cette technique vient du fait qu'en IMRT séquentielle, les deux temps de l'irradiation (PTV1 puis PTV2) sont simulés indépendamment l'un de l'autre. La répartition de dose finale est obtenue par simple sommation. Cette approche ne permet pas de tenir compte, au cours de l'optimisation, de la contribution relative de chacun des plans par rapport à l'autre.

Les auteurs ont réalisé, pour comparaison, un plan de traitement en IMRT séquentielle et en IMRT avec boost intégré chez 5 patients. La balistique est de 5 champs isocentriques coplanaires non opposés (36°, 100°, 180°, 260°, 324°). L'irradiation est fait en mode « step and shoot ». La prescription de dose est la suivante :

- ✓ Pour le traitement séquentiel :
La prescription est de 68 Gy sur PTV1 puis de 10 Gy sur PTV2, à 2 Gy/séance (prescription au point ICRU au centre de la prostate).
- ✓ Pour le SIB :
La prescription est de 78 Gy sur PTV2, à 2 Gy/séance (prescription au point ICRU au centre de la prostate).
L'autre prescription est portée sur le volume PTV1-2. Le point ICRU n'étant pas identifiable pour ce volume, la prescription est la suivante : 99% du volume PTV1-2 doit recevoir $\geq 95\%$ de 68 Gy.

Les plans de traitement ont été normalisés pour amener une dose moyenne de 78 Gy au PTV2.

En moyenne sur les 5 patients, le traitement avec boost concomitant, tout en respectant les contraintes de dose minimale sur PTV2 et sur PTV1-2, est à l'origine d'une concentration des hautes doses autour de PTV2. Un plus petit volume de PTV1-2 est irradié à des doses supérieures à la dose minimale requise pour ce volume (95% de 68 Gy). Ce phénomène s'accompagne d'une réduction significative du volume de paroi rectale irradié à haute dose (diminution de V65, V70, V75) entraînant une réduction de la probabilité de complication rectale (NTCP Rectale) d'un facteur 1.9 par rapport à l'IMRT séquentielle et 2.5 par rapport à une irradiation « conformationnelle standard ».

Cette approche du boost intégré est très différente d'un boost concomitant. Un boost concomitant ressemble au traitement séquentiel dans son mode de préparation. Bien que

PTV1 et PTV2 soient irradiés au cours de la même séance ou de la même journée, leurs plans de traitement respectifs sont préparés indépendamment l'un de l'autre. Le boost concomitant s'accompagne d'une majoration de la dose par fraction sur PTV2 et ne bénéficie donc pas des avantages dosimétriques du boost intégré vis-à-vis de l'épargne rectale. Le risque de majoration des complications rectales ne semble donc pas négligeable pour un traitement en boost concomitant.

4.1.3.12. L'IMRT en France : le programme d'évaluation médico-économique :

Dans le cadre d'un programme national de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, un programme prospectif non randomisé multicentrique d'évaluation médico-économique a été entrepris en France en 2001. Ce programme concerne l'IMRT appliquée aux cancers ORL et aux cancers localisés (T1b-T3a, N0 N-, M0) de la prostate, du groupe pronostique intermédiaire, traités par radiothérapie exclusive ($\pm$ hormonothérapie). Une évaluation comparative sera menée entre le traitement « standard » (Radiothérapie conformationnelle) et l'innovation thérapeutique (IMRT).

L'objectif principal est d'évaluer le bénéfice dosimétrique (inter-comparaison de HDV) de l'IMRT à haute dose (78-80 Gy) comparée à la radiothérapie conformationnelle à haute dose (78-80 Gy).

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de l'IMRT à haute dose (78-80 Gy), en terme de toxicité aiguë et à moyen terme, ainsi qu'en terme de contrôle clinique et biologique et de qualité de vie (questionnaires de qualité de vie). Une évaluation économique est également prévue (évaluation des coûts induits, voire des coûts évités par l'innovation).

Les patients, pour être inclus, doivent être traités par une des stratégies thérapeutiques suivantes :

- Radiothérapie conformationnelle à dose conventionnelle (70-74 Gy) $\pm$ hormonothérapie
- Radiothérapie conformationnelle à dose élevée (78-80 Gy) sans hormonothérapie néoadjuvante, concomitante ou adjuvante
- IMRT à dose élevée (78-80 Gy) sans hormonothérapie néoadjuvante, concomitante ou adjuvante

Chaque patient bénéficiera de la préparation de 2 plans de traitement (IMRT et RT3D) pour comparaison dosimétrique à haute dose (dose prescrite au point ICRU de 78-80 Gy) sous réserve du respect des contraintes liées à l'irradiation des tissus sains. Les critères de qualité porteront sur l'homogénéité de la dose délivrée à la prostate et sur les doses délivrées aux tissus sains.

La définition des volumes cibles (CTV1 et CTV2) et des marges (PTV1 et PTV2), les modalités pratiques de réalisation de la simulation et du traitement (position, contention, opacification), la définition des organes à risque (parois rectale et vésicale) et les contraintes de dose sont les mêmes que dans l'essai français randomisé d'escalade de dose (voir chapitre « Le Programme Hospitalier pour la Recherche Clinique 97 (PHRC 97) ou GETUG 06 »). Ce sont celles que nous utilisons au Centre Alexis Vautrin.

4.1.3.13. Modalités pratiques de l'IMRT au Centre Alexis Vautrin :

- Energie : Rayons X de 10 MV
- Balistique : 5 champs coplanaires non opposés (tous les champs sont obliques , évitant les têtes fémorales)

<u>1° temps</u>	30°	120°	180°	240°	330°	⇒ 46 Gy
<u>2° temps</u>	0°	60°	150°	210°	300°	⇒ 70-80 Gy

- Paramètres d'optimisation pour la planification inverse : Les différentes contraintes sont pondérées selon la priorité qu'on veut leur accorder.

		PTV1		PTV2		Rectum		Vessie		Têtes fémorales
		D_{min}	D_{max}	D_{min}	D_{max}	D_{max}	<25% vol	D_{max}	<50% vol	<5% vol
70 Gy	1° temps	44*	49**	-	-	46	43	46	41	30
	2° temps	-	-	23*	26**	24	22	24	21	15
74 Gy	1° temps	44*	49**	-	-	46	44	46	40	31
	2° temps	-	-	27	30	28	26	28	25	18
80 Gy	1° temps	44*	49**	-	-	44	41.5	46	40	32
	2° temps	-	-	32	37	32	30.5	34	30	23

* - 5% de la dose prescrite au point ICRU

** + 7% de la dose prescrite au point ICRU

4.2. Critères objectifs dosimétriques et biologiques d'aide au choix d'un plan de traitement :

4.2.1. Surfaces et courbes isodoses :

L'étude conventionnelle de la distribution de dose se fait en deux dimensions, grâce au tracé des courbes isodoses sur quelques coupes transverses du patient préalablement sélectionnées (une courbe isodose est une ligne qui dans un plan de coupe du patient réunit tous les points qui reçoivent la même dose). Sont également représentés les différents volumes cibles tels que précédemment définis et les organes à risque. Il appartient alors au radiothérapeute de dire si la répartition des isodoses par rapport à ces structures d'intérêt satisfait ou non aux objectifs thérapeutiques, tout en prévenant du risque de complications sévères.

Toutefois, la complexité accrue des techniques de traitement et les possibilités de calcul de dose tridimensionnel ne permettent plus de se satisfaire d'un examen même attentif des distributions de doses sur quelques coupes anatomiques.

D'abord, la représentation planaire ne doit pas se limiter aux seuls plans transverses mais peut également être pratiquée sur des coupes sagittales et frontales, donnant une meilleure appréciation de la répartition de la dose le long des organes.

L'étape suivante est la représentation tridimensionnelle de la répartition de dose. Les structures d'intérêt (volumes cibles et organes à risque) sont représentées à l'écran de la

console dosimétrique en trois dimensions et on étudie visuellement leur rapport avec les surfaces isodoses (une surface isodose est une surface qui dans un milieu irradié unit les points recevant la même dose). Ceci permet de vérifier la bonne couverture du PTV par le « volume traité » et d'apprécier le degré de recouvrement des organes à risque par le « volume irradié ».

Ces représentations visuelles restent toutefois subjectives. Or, la comparaison de plusieurs plans de traitements en compétition doit reposer sur des critères objectifs résumant l'ensemble des informations disponibles.

4.2.2. Les histogrammes dose-volume :

Les histogrammes dose-volume (HDV) sont des outils dosimétriques objectifs visant à récapituler, en un seul graphique de lecture simple, les nombreuses données physiques fournies par le calcul de dose.

Un histogramme dose-volume est une représentation graphique globale de la distribution de dose indiquant pour chaque structure d'intérêt la proportion du volume de la structure (en ordonnée) recevant, soit au moins un niveau de dose fixé (HDV cumulatif), soit une dose comprise entre deux valeurs données (HDV différentiel).

- HDV différentiel :

Le volume considéré est divisé en unités élémentaires de volume appelées voxels (volumes parallélépipédiques). Leur taille doit être suffisamment petite pour que la dose soit constante à l'intérieur d'un voxel. La distribution de dose est alors divisée en niveaux de dose et les voxels sont regroupés en fonction de leur appartenance à un niveau de dose, sans égard pour leur localisation anatomique. Un histogramme dose-volume différentiel est le tracé du nombre de voxels (abscisses) dans chaque niveau de dose (ordonnées).

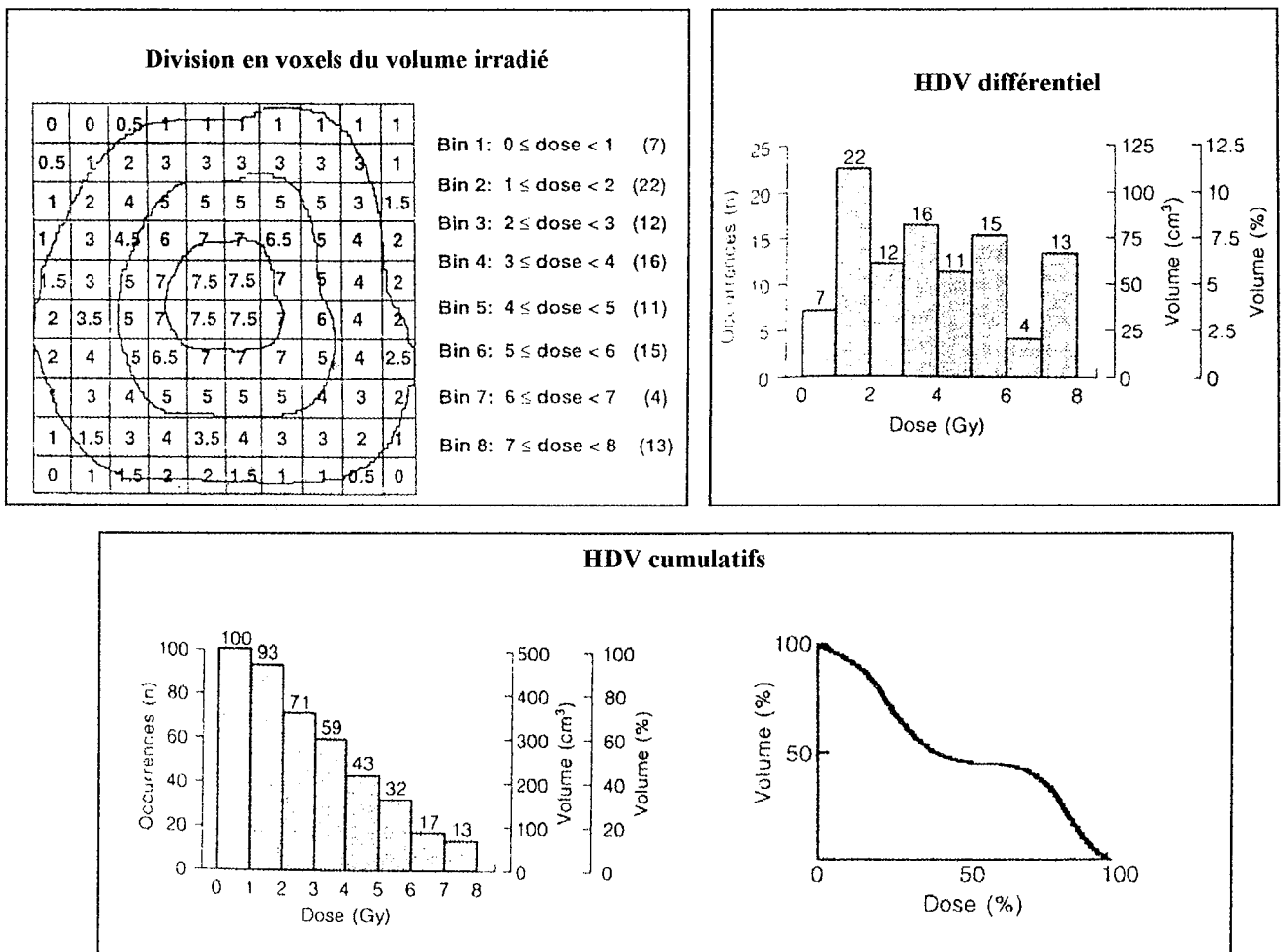
- HDV cumulatif :

Le HDV cumulatif est le tracé pour lequel chaque point représente le volume ou le pourcentage de volume (abscisses) qui reçoit une dose supérieure ou égale à une dose donnée (ordonnées).

- Quelques valeurs explicites peuvent être déduites des histogrammes dose-volume.

- ✓ *Pour le PTV* : la dose maximale, la dose minimale, la dose moyenne ainsi que le pourcentage de volume recevant une dose supérieure ou égale à la dose prescrite au PTV.
- ✓ *Pour chaque organe à risque* : la dose maximale, la dose moyenne ainsi que le pourcentage de volume recevant une dose supérieure ou égale à une dose de tolérance établie.

Principe des histogrammes dose-volume

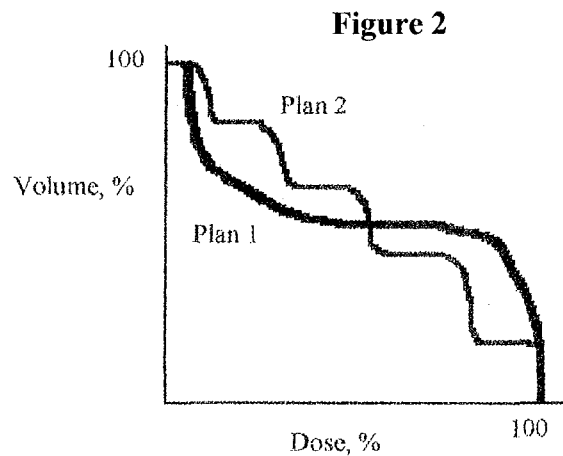
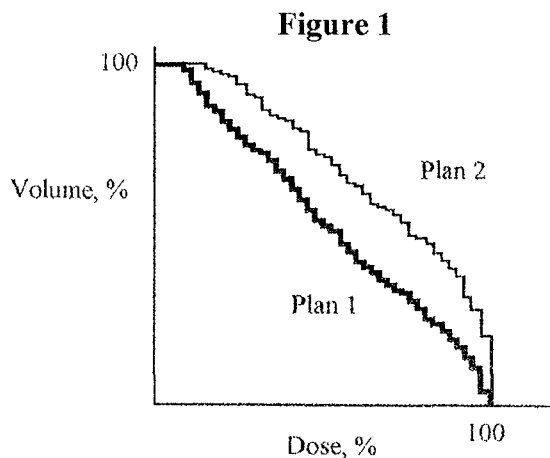


– Interprétation des HDV :

✓ L'aire sous la courbe :

Le choix du meilleur plan, à l'aide des HDV, peut être simple quand il y a un avantage manifeste en terme de surface sous la courbe d'un HDV par rapport à l'autre.

Cependant, il arrive rarement que deux plans de traitement produisent une distribution de dose identique dans le volume cible et que l'un des plans présente un HDV, pour l'organe critique considéré, complètement en dessous de l'autre (figure 1). Le plus souvent, les HDV se croisent, rendant difficile la comparaison des aires sous les courbes. Par ailleurs, deux plans peuvent avoir une aire identique sous la courbe, alors que l'un d'entre eux expose plus modérément aux faibles doses mais plus intensément aux fortes doses (figure 2). Les conséquences biologiques en terme de risque de toxicité sont difficiles à évaluer sur cette seule analyse visuelle.



✓ Les « points de tolérance » :

Une autre approche de l'évaluation d'un plan de traitement par HDV consiste à utiliser une seule dose sur la courbe HDV.

Par exemple, pour un organe à risque, une dose appelée dose de tolérance peut être définie. Il s'agit d'une dose considérée comme significative en terme de probabilité de complication lorsqu'on l'applique à un volume donné. Ainsi, le volume de l'organe considéré qui reçoit cette dose doit être minimisé pour rester en dessous d'une valeur seuil définie. Cette méthode simple d'utilisation n'est pas toujours efficace pour les raisons suivantes :

- Le résultat de l'évaluation du plan dépend fortement de la dose de tolérance choisie. Ce choix doit être rigoureux, afin que le volume correspondant soit effectivement significatif d'une éventuelle complication.
- Un seul point de l'HDV ne peut pas représenter l'ensemble des informations de l'histogramme (figure3).

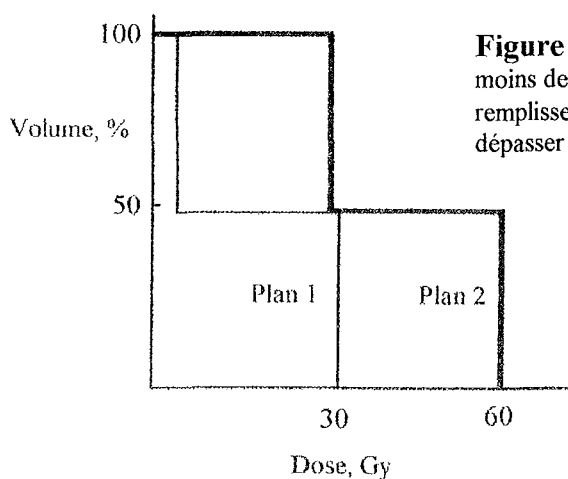


Figure 3 : Deux HDV cumulatifs qui correspondent à une irradiation de moins de 50 % du volume de l'organe à risque à 30 Gy. Bien que les deux HDV remplissent la contrainte « le volume qui reçoit une dose ≥ 30 Gy ne doit pas dépasser 50% », il est évident que le plan 2 est plus toxique que le plan 1.

– Limites des HDV :

L'analyse quantitative de la balistique du traitement et la comparaison de plans de traitements concurrents est basée sur la fraction du volume cible éventuellement sous-dosée ou la quantité de chaque organe à risque recevant un niveau de dose supérieur à sa tolérance. Cependant, un histogramme dose-volume ne permet pas de préciser la topographie des zones anatomiques de sur ou sous-dosage, détermination qui est indispensable à l'amélioration d'un plan de traitement. Le recours complémentaire à des coupes sélectionnées de façon adéquate ou à une image reconstruite tridimensionnelle faisant figurer les volumes isodoses d'intérêt est nécessaire.

Par ailleurs, un histogramme dose-volume ne peut pas tenir compte des hétérogénéités biologiques ou fonctionnelles au sein d'un organe, ni de l'impact biologique de la distribution de dose dans le volume considéré. Il tient seulement compte de grandeurs physiques (dose et volume).

4.2.3. Les indices de conformation :

Nous avons défini précédemment les notions de volume traité et de volume irradié.

Dans l'idéal, l'objectif d'une démarche conformationnelle est de délivrer la dose curative au volume cible prévisionnel (PTV) et à lui seul, ce qui revient à faire correspondre le volume traité au volume prévisionnel et à lui seul. L'irradiation à dose curative hors volume cible prévisionnel, inutile et potentiellement toxique, n'est pas quantifiée par les histogrammes dose-volume. Ainsi, plusieurs indices de conformation ont été définis pour quantifier l'adéquation entre le PTV et le volume traité.

– **Le facteur de conformation :**

✓ $PTV(D)$ = Facteur d'irradiation du PTV à la dose D :

Il est égal à la fraction du PTV recevant une dose $\geq D$.

Il est donné par la relation suivante :

$$PTV(D) = (\text{volume du PTV recevant 1 dose } \geq D) / (\text{volume du PTV}) \\ = V_{PTV \geq D} / V_{PTV}$$

$PTV(D) = 1$ si le PTV est inclus dans l'isodose D

$PTV(D) = 0$ si le PTV est en dehors de l'isodose D

✓ $TS(D)$ = Facteur d'irradiation hors PTV à la dose D (irradiation des tissus sains) :

Il est égal à la fraction de l'isodose D située hors du PTV.

Il est donné par la relation suivante :

$$TS(D) = (\text{volume hors PTV recevant 1 dose } \geq D) / (\text{volume isodose } D) \\ = (\text{volume isodose } D - V_{PTV \geq D}) / (\text{volume isodose } D) \\ = (V_{\text{isodose } D} - V_{PTV \geq D}) / V_{\text{isodose } D}$$

$TS(D) = 1$ si l'isodose D est à l'extérieur du PTV

$TS(D) = 0$ si l'isodose D est incluse dans le PTV ou confondue avec lui

Le $V_{\text{isodose } D}$ est obtenu à partir du HDV cumulatif calculé sur le volume total de l'acquisition scanographique.

Tout volume situé à l'extérieur du PTV est défini comme volume sain, ce qui peut inclure tout ou partie de certains organes à risque.

✓ $FC(D)$ = Facteur de conformation à la dose D :

Le facteur de conformation est défini par la relation suivante :

$$FC(D) = PTV(D) \times [1 - TS(D)]$$

$FC(D) = 1$ si l'isodose D est confondue avec le PTV (conformation parfaite)

ce qui se caractérise par un $PTV(D) = 1$ et un $TS(D) = 0$

$FC(D) = 0$ si l'isodose D et le PTV sont disjoints

– **L'index de conformation de Knöös²⁷⁵ (radiation conformity index ou RCI) :**

Cet index analyse l'irradiation des tissus sains lorsque le PTV est couvert.

Il est donné par la formule suivante :

$$RCI = V_{PTV} / V_i$$

avec :

V_{PTV} = volume du PTV

V_i = volume de l'isodose minimale couvrant le PTV (si celle-ci est supérieure ou égale à 95%) ou volume de l'isodose 95% dans le cas contraire

RCI apparaît comme un cas particulier de facteur de conformation, pour lequel le facteur d'irradiation du PTV est égal à 1.

$$RCI = PTV(D_i) \times [1 - TS(D_i)]$$

$$RCI = 1 \times [1 - TS(D_i)]$$

$$RCI = 1 - TS(D_i)$$

avec :

D_i = dose minimum dans le PTV

– **Le degré de conformation de Van't Riet²⁷⁶ (conformation number ou CN) :**

Il est donné par la formule suivante :

$$CN = [V_{PTV, Ref} / V_{PTV}] \times [V_{PTV, Ref} / V_{Ref}]$$

avec :

$V_{PTV, Ref}$ = volume du PTV recevant une dose $\geq$ à la dose de référence (95% de la dose prescrite)

V_{PTV} = volume du PTV

V_{Ref} = volume de l'isodose de référence

Il ressort de cette définition que CN est un cas particulier de facteur de conformation pour la dose de référence

$$FC(D_{Ref}) = CN$$

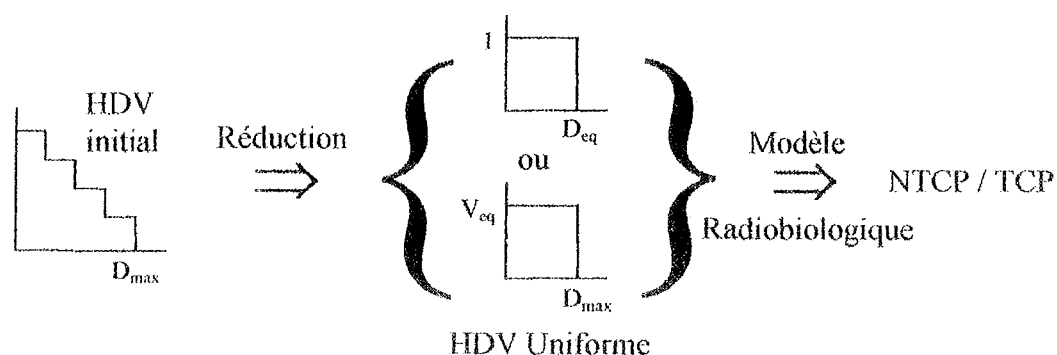
4.2.4. Modèles biologiques de probabilité de contrôle tumoral (TCP) et de probabilité de complication (NTCP) :

D'autres outils objectifs se proposent de comparer les plans de traitement sur une base biologique. Des modèles mathématiques, qui lient l'HDV d'un tissu sain avec la probabilité d'une complication ou qui lient l'HDV du volume cible prévisionnel à la probabilité du contrôle local de la tumeur, ont été construits. Leur principe se base sur la conversion d'un HDV (qui représente une irradiation non uniforme) en un HDV uniforme puis sur l'utilisation des modèles mathématiques de la relation dose-réponse (courbes sigmoïdes pour une irradiation uniforme) pour lier, au final, le HDV au risque de complication (Normal Tissue Complication Probability ou NTCP) ou la probabilité de contrôle tumoral (Tumor Control Probability ou TCP).

Le calcul du NTCP et du TCP repose, donc, sur l'utilisation de modèles de réduction des HDV non uniformes en HDV uniformes et sur la modélisation mathématique des effets biologiques d'une irradiation.

La procédure de réduction d'un HDV est la suivante : l'HDV cumulatif qui correspond à un organe donné a, en général, la forme de marches d'escaliers. La réduction d'un HDV consiste à trouver un HDV uniforme équivalent. Deux HDV sont équivalents quand leur effet biologique est statistiquement identique : par exemple, l'apparition d'une certaine complication ou non. Cet effet biologique est bien défini et unique pour chaque organe. Il existe plusieurs modèles de réduction d'un HDV, chacun donnant une dose équivalente pour l'irradiation de la totalité de l'organe ou un volume équivalent pour l'irradiation de l'organe à une dose donnée.

Schématisation de la procédure de réduction des HDV et de calcul des NTCP et TCP.



4.3. Quels volumes irradier ?

4.3.1. Faut-il irradier les aires ganglionnaires ?

La décision de l'irradiation ganglionnaire se pose en terme de risque de complications et de bénéfice attendu.

Les bases théoriques d'une irradiation des ganglions locorégionaux reposent sur deux considérations. La première est l'effet bénéfique potentiel (en survie sans récidive et peut être en survie globale) de l'irradiation des patients avec atteinte ganglionnaire prouvée. C'est la recherche de la stérilisation d'une maladie macroscopique.

La deuxième est l'effet prophylactique (bénéfice potentiel en survie sans récidive et peut être en survie globale) de l'irradiation ganglionnaire pour stérilisation d'une atteinte microscopique infraclinique. L'irradiation prophylactique peut donc se concevoir comme l'irradiation pelvienne chez des patients porteurs d'une tumeur à risque d'atteinte ganglionnaire sur la base de leurs facteurs pronostiques ou comme l'irradiation de l'aire périaortique chez des patients avec atteinte ganglionnaire pelvienne prouvée.

Ces différentes éventualités ont été étudiées.

Plusieurs études rétrospectives anciennes sont en faveur de l'irradiation pelvienne prophylactique. Dans tous les cas, l'irradiation est limitée à la dose de 45-50 Gy en 5 semaines pour des raisons de tolérance des organes critiques inévitablement irradiés, en particulier l'intestin grêle. Par ailleurs, ces doses sont classiquement reconnues en radiothérapie externe comme suffisantes pour assurer la stérilisation des atteintes microscopiques infracliniques.

Mac Gowan et al.²⁷⁷ proposent l'étude rétrospective de 342 patients (suivi minimal 2 ans) de stades A-C (Withemore), Nx, M0. Certains patients (194) ont reçu une irradiation exclusive de la prostate (technique conventionnelle, 60 Gy sur l'isodose 90%). D'autres patients (148) ont reçu une irradiation première des ganglions pelviens à faible dose (32.5 Gy à l'isocentre) suivi d'un boost sur la prostate (27.5 Gy sur l'isodose 90%). Les auteurs n'observent pas de différence de la survie sans récidive pour le groupe des tumeurs les plus localisées. Par contre, considérant le groupe des tumeurs plus étendues (envahissement des 2 lobes ou extension extraprostatique), il existe une différence nettement significative au profit l'irradiation pelvienne première (malgré la faible dose prescrite). La survie sans récidive à 5 ans est de 63% en cas d'irradiation pelvienne première versus 35% en cas d'irradiation prostatique exclusive ($p=0.01$).

Ploysongsang et al.²⁷⁸ proposent l'étude rétrospective (suivi médian de 6.5 ans) de 126 patients stades A-C (Withemore), Nx, M0 traités par irradiation sur l'ensemble du pelvis, à la dose de 46-50 Gy, suivi d'un boost de 20 Gy sur la prostate. Cette série est comparée à un groupe historique de 116 patients stades A-C, Nx, M0 irradiés dans les années précédentes sur la prostate seule, à la dose de 70-75 Gy, sans irradiation pelvienne préalable. Remarquons que dans un groupe comme dans l'autre, certains patients ont reçu un traitement hormonal débuté avant la radiothérapie. Les auteurs observent une différence significative de la survie globale, au profit de l'irradiation pelvienne, pour les tumeurs de stade B (survie globale à 5 ans : 92% versus 70% $p=0.0248$) et C (survie globale à 5 ans : 72% versus 40% $p=0.0004$) mais pas pour les stades A.

Concernant la survie sans récidive, le bénéfice de l'irradiation pelvienne n'est statistiquement significatif que pour les stades C (survie sans récidive à 3 ans : 63% versus 30% $p=0.0004$).

Considérant le degré de différenciation tumorale, les auteurs retrouvent un bénéfice significatif de l'irradiation pelvienne en terme de survie sans récidive pour les tumeurs

bien et moyennement différenciées (survie sans récurrence à 5 ans pour les tumeurs bien et moyennement différenciées combinées : 63% versus 43% $p=0.0228$) mais pas pour les tumeurs peu différenciées. Ploysongsang en conclut que les patients porteurs d'une tumeur peu différenciée ne vont pas bénéficier d'une irradiation pelvienne car, de toute façon, leur évolution sera défavorable, du fait de l'existence probable de micrométastases occultes, au delà des ganglions pelviens, avant le traitement.

Les auteurs n'ont pas étudié la différence de récurrence régionale entre les deux séries compte tenu de l'absence d'évaluation du statut ganglionnaire initial.

Kurup et al.²⁷⁹ proposent une étude rétrospective (suivi moyen 37 mois) sur 163 patients stades A-C (Withemore), N0 (échographie ou TDM), M0. Deux tiers des patients ont bénéficié d'une irradiation pelvienne (45-50 Gy) avec un boost sur la prostate (dose totale 60-70 Gy). Le tiers restant a reçu une irradiation sur la prostate seule (60-70 Gy). Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative de la survie globale, ni du taux de récurrences locorégionales selon que les aires ganglionnaires aient été irradiées ou non. En revanche, pour les stades B et C, il apparaît un doublement du taux de métastases à distance isolées (sans récurrence locorégionale associée) lorsque le pelvis n'est pas irradié. Ainsi, pour les stades B, l'incidence des métastases à distance est de 12% en cas d'irradiation de la prostate seule versus 6% en cas d'irradiation pelvienne. Pour les stades C, on observe 50% versus 24% respectivement. Mais le nombre de patients dans chaque groupe est trop faible pour conduire à des différences significatives. L'irradiation pelvienne ne s'est pas accompagnée d'une majoration de la toxicité chronique par rapport au traitement limité à la prostate.

Perez et al.²⁸⁰ ont proposé, plus récemment, une étude rétrospective (suivi moyen 6.5 ans) sur un grand nombre de patients (963) traités par radiothérapie exclusive. Les tumeurs étaient de stade T1b-3, N0 (lymphangiographie ou TDM), M0. Les patients classés T1b-2, d'âge inférieur à 70 ans et de Gleason ≥ 5 et presque tous les patients classés T3 ont bénéficié d'une irradiation pelvienne première suivie d'un boost sur la prostate. Les autres ont bénéficié d'une irradiation prostatique seule. Jusqu'en 1975, le pelvis était traité par un grand champ comprenant les ganglions iliaques primitifs (15*18 cm) jusque 40 Gy suivi d'une réduction du champ pelvien (14*14 cm) pour 10 Gy supplémentaires. Cette technique apportait une dose variant de 40 à 45 Gy sur l'ensemble du pelvis. Le complément de dose sur la prostate était apporté par champs réduits (6*8 cm). Après 1975, l'irradiation pelvienne a été réalisée par des grands champs sans réduction de taille intermédiaire (dose à l'ensemble du pelvis de 50 à 55 Gy). Le complément de dose sur la prostate était apporté par arc-thérapie. La dose minimale à la prostate variait de 65 à 68 Gy pour les T1b-2 et de 68 à 71 Gy pour les T3.

Les auteurs n'observent pas de différence significative du taux de récurrence locorégionale (locale et/ou ganglionnaire pelvienne) à 10 ans, ni du taux de métastases à distance à 10 ans, ni de la survie sans récurrence à 10 ans pour les tumeurs T1b-2 (qu'elles soient bien, moyennement ou peu différenciées) selon qu'il y ait eu ou non une irradiation pelvienne. Pour les T3, qui ont presque toutes bénéficié d'une irradiation pelvienne, la comparaison s'est faite en terme de dose reçue par le pelvis. Il apparaît une différence significative du contrôle locorégional uniquement dans le groupe des tumeurs peu différenciées (Gleason ≥ 8). Ainsi, le taux actuariel de récurrence locorégionale à 10 ans passe de 46% en cas de dose au pelvis inférieure à 50 Gy à 23% si la dose au pelvis est supérieure à 50 Gy ($p=0.001$). Par contre, il n'existe pas de différence significative du taux de métastases à distance à 10 ans, ni de la survie sans récurrence à 10 ans, même dans le groupe des tumeurs peu différenciées.

En terme de toxicité chronique, il n'apparaît pas de différence significative pour les T1b-2 selon qu'il y ait eu ou non une irradiation pelvienne. Pour les T3, il apparaît une tendance à la majoration des séquelles rectosigmoïdiennes de grade 2 en cas d'irradiation pelvienne à plus de 50 Gy par rapport aux irradiations inférieures à 50 Gy. La différence reste toutefois non significative (12% versus 6% $p=0.26$) et la morbidité reste acceptable malgré l'augmentation de dose au pelvis.

Sur la base de leurs résultats, les auteurs ont modifié leurs indications d'irradiation pelvienne à partir de 1995. L'irradiation pelvienne n'est plus réalisée de façon systématique mais réservée aux patients de moins de 75 ans, de stade T2b, de Gleason ≥ 6 ou avec un PSA préthérapeutique > 20 ng/ml et à tous les stades T3. La dose amenée au pelvis est de 50-55 Gy.

Toutefois, l'irradiation pelvienne prophylactique ne fait pas l'objet d'un consensus et certains auteurs n'y constatent pas de bénéfice pour les malades. Il existe une véritable controverse dans ce domaine.

Les études de Zagars^{281,282} ne retrouvent pas de bénéfice de l'irradiation pelvienne prophylactique pour les tumeurs de stade précoce (stade A-B) mais également pour des tumeurs plus avancées (stade C).

Ainsi, une première étude rétrospective²⁸¹ a porté sur 114 patients classés stade A2-B₁N0, M0 traités par radiothérapie conventionnelle exclusive (quelques rares cas d'hormonothérapie) avec ou sans irradiation pelvienne première selon la date de traitement (pas d'irradiation pelvienne avant 1977 puis irradiation ganglionnaire devenue systématique à partir de 1978). Le suivi moyen est de 5.9 ans. L'irradiation pelvienne n'est pas retrouvée comme facteur prédictif de survie globale ni de survie sans récurrence pour les stades B (l'effectif du stade A2 est trop faible pour une analyse individuelle de ce groupe).

Une deuxième étude²⁸² rétrospective a porté sur 551 patients classés C, N0, M0 traités par radiothérapie exclusive (quelques rares cas d'hormonothérapie) avec ou sans irradiation pelvienne selon la date de traitement. Le suivi moyen est de 7 ans. L'irradiation pelvienne n'est pas retrouvée comme facteur prédictif de survie sans récurrence pour ces tumeurs de stade C.

Corn et al.²⁴² dans une étude comparative retrospective des résultats de la radiothérapie conformationnelle (90 patients) par rapport à la radiothérapie conventionnelle (170 patients), constatent que, dans un cas comme dans l'autre, l'irradiation pelvienne première (pourtant réservée à des tumeurs à risque d'atteinte ganglionnaire $\geq 15\%$ sur des arguments prédictifs associant Gleason ≥ 7 et stade $\geq$ T2b), n'apporte pas de bénéfice significatif en terme de probabilité de normalisation du taux de PSA à 1 an.

	% de PSA ≤ 4 ng/ml à 1 an		% de PSA ≤ 1.5 ng/ml à 1 an	
	Rth conv.	Rth conf.	Rth conv.	Rth conf.
Irradiation pelvienne	61	82	38	56
Irradiation prostatique seule	85	96	55	76

Rth conv = radiothérapie conventionnelle

Rth conf = radiothérapie conformationnelle

En analyse multivariée, l'irradiation pelvienne première n'est pas un facteur pronostique de la normalisation du PSA à 1 an.

Asbell et al.²⁸³ ont publié les résultats d'un essai prospectif du RTOG (RTOG 77-06) mené de 1978 à 1983. Un total de 445 patients a été inclus. Il s'agissait de tumeurs localisées à la prostate de stade A2-B, N0 (lymphangiographie ou curage), M0. Le suivi minimal est de 4.5 ans. Les patients étaient randomisés entre l'irradiation exclusive de la prostate et l'irradiation pelvienne suivie d'un boost sur la prostate. Il s'agissait d'une irradiation en technique conventionnelle. Le volume prostatique recevait une dose de 65 à 72 Gy et les aires ganglionnaires 45 à 50 Gy si elles étaient irradiées. Les auteurs ne constatent aucune différence statistiquement significative en terme de contrôle de la maladie, ni de survie, entre les deux groupes.

<i>Survies actuarielles à 5 ans (%)</i>	Irradiation des aires ganglionnaires	Pas d'irradiation des aires ganglionnaires	P
Survie Sans Récidive Locorégionale	90	88	NS
Survie Sans Métastase	83	84	NS
Survie Sans Maladie	64	67	NS
Survie Globale	80	78	NS

NS = Non Significatif

Au total, l'indication d'une irradiation pelvienne prophylactique reste controversée. Certains auteurs ont proposé de réserver l'irradiation pelvienne prophylactique à un petit groupe de patients sélectionnés présentant une probabilité non négligeable d'avoir une atteinte ganglionnaire, cette atteinte étant non évidente macroscopiquement (clinique et imagerie) et non évaluée par lymphadénectomie. Ainsi, Epstein²⁸⁴ au Fox Chase Cancer Center (Philadelphie) retient l'irradiation pelvienne prophylactique pour les tumeurs avec une probabilité d'envahissement lymphatique de 20%. Bey¹⁰⁷ considère que la question d'une irradiation prophylactique pelvienne peut se discuter pour des patients de pronostic intermédiaire et surtout défavorable, pour lesquels la probabilité d'atteinte ganglionnaire est non négligeable. Toutefois, l'auteur souligne que le bénéfice éventuel risque d'être masqué, pour les tumeurs de pronostic défavorable, par leur évolution métastatique prédominante.

Dans le but de préciser ces indications, un essai randomisé de phase trois multicentrique (PROSTUG 01) a été lancé en France, en décembre 1997, par le GETUG (Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales). Les critères d'inclusion étaient un cancer prostatique histologiquement prouvé, l'âge du patient inférieur à 70 ans et l'espérance de vie > 10 ans, stade T1b-3, N0 au scanner (absence de lymphadénectomie), M0 (scintigraphie osseuse et radiographie pulmonaire). L'hormonothérapie n'était autorisée que dans le groupe à haut risque d'envahissement ganglionnaire (T3 et/ou PSA ≥ 3 fois la normale et/ou score de Gleason ≥ 7) mais devait être courte < 6 mois. Les patients ont été randomisés entre une irradiation pelvienne (46 Gy) suivie d'un boost sur la loge prostatique (20 Gy) et une irradiation de la loge prostatique seule (66 Gy). L'objectif principal de cet essai est l'étude de la survie sans récurrence clinique et/ou biologique. Les objectifs secondaires sont la survie spécifique, la survie globale, la tolérance aiguë et tardive, la qualité de vie et les facteurs pronostiques de progression. Les inclusions se sont achevées en décembre 2001 et l'analyse est en cours. Les résultats seront comparés entre les deux bras et en fonction des facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire, l'espoir étant d'identifier des catégories de patients pouvant bénéficier d'une irradiation pelvienne prophylactique et ceux qui n'en tirent pas bénéfice.

Roach et al.²⁸⁵ ont présenté, à l'ASTRO 2001, les résultats préliminaires d'un essai du RTOG, multicentrique, randomisé de phase trois. Les critères d'inclusion étaient un cancer prostatique histologiquement prouvé, un index de Karnofsky de 70 à 100% (pas de limite d'âge), un PSA préthérapeutique élevé (>4 ng/ml mais <100 ng/ml), tous stades T mais avec un risque d'atteinte ganglionnaire supérieur à 15% sur la base du PSA préthérapeutique et du Gleason, N0 (ou pN- si un curage ganglionnaire était réalisé), M0. Le suivi médian est encore court (59.3 mois). Les inclusions se sont faites d'avril 1995 à juin 1999. Les patients ont été randomisés entre 4 bras différents :

- ✓ Groupe A : Hormonothérapie débutée en néoadjuvant (2 mois avant la radiothérapie) suivie d'une irradiation pelvienne (50.4 Gy) + boost sur la prostate (19.8 Gy), l'hormonothérapie étant poursuivie jusqu'à la fin de la radiothérapie (325 patients)
- ✓ Groupe B : Hormonothérapie débutée en néoadjuvant (2 mois avant la radiothérapie) suivie d'une irradiation prostatique seule (70.2 Gy), l'hormonothérapie étant poursuivie jusqu'à la fin de la radiothérapie (324 patients)
- ✓ Groupe C : Irradiation pelvienne (50.4 Gy) + boost sur la prostate (19.8 Gy) suivie d'une hormonothérapie adjuvante débutée à la fin de la radiothérapie et poursuivie 4 mois en l'absence de récurrence (323 patients)
- ✓ Groupe D : Irradiation prostatique seule (70.2 Gy) suivie d'une hormonothérapie adjuvante débutée à la fin de la radiothérapie et poursuivie 4 mois en l'absence de récurrence (323 patients)

La survie sans récurrence (clinique et/ou biologique) à 4 ans est de 56% pour les patients irradiés sur le pelvis versus 46% pour les patients irradiés sur la prostate seule ($p=0.014$) mais aucune différence n'est encore observée en terme de survie globale (85% versus 83% $p=0.53$). Il n'apparaît pas de différence significative entre les patients ayant reçu une hormonothérapie néoadjuvante et ceux ayant bénéficié d'une hormonothérapie adjuvante. Quand on compare les quatre groupes, il apparaît un bénéfice significatif en terme de survie sans récurrence pour le groupe associant hormonothérapie néoadjuvante + irradiation pelvienne suivie d'un boost sur la prostate (61%, 45%, 49% et 47% pour les groupes A, B, C et D respectivement $p=0.005$). Toutefois, aucun avantage en terme de survie globale n'est encore observé (88%, 83%, 81% et 82% respectivement $p=0.15$). Il n'apparaît pas de différence significative en terme de toxicité urinaire ou gastro-intestinale entre aucun des 4 groupes. Ces résultats préliminaires semblent donc souligner le bénéfice d'une irradiation pelvienne, par rapport à l'irradiation prostatique seule, en terme de survie sans récurrence, pour des patients avec un risque d'envahissement ganglionnaire supérieur à 15%. L'association de cette modalité d'irradiation avec une hormonothérapie néoadjuvante semble être la meilleure combinaison. Un suivi plus long est nécessaire pour confirmer ces résultats et observer, peut être, un bénéfice en terme de survie globale.

Le bénéfice potentiel d'une irradiation pelvienne chez des patients avec atteinte ganglionnaire prouvée a été étudié par Batata et al.²⁸⁶ dans une étude rétrospective menée sur 429 patients traités selon une approche radiochirurgicale associant lymphadénectomie bilatérale et implantation prostatique d'iode 125. Au total, 135 patients avaient une atteinte ganglionnaire révélée par le curage. Parmi ces patients, 28 ont reçu une irradiation sur le pelvis (étendue en para-aortique en cas d'atteinte des ganglions iliaques primitifs ou des iliaques externes proximaux). La dose était de 40 à 46 Gy. Cette irradiation postopératoire était délivrée dans le but de stériliser ou de contrôler les résidus tumoraux dans le champ opératoire de la lymphadénectomie ou dans les ganglions inexplorés. Il n'apparaît pas de bénéfice significatif de l'irradiation ganglionnaire en terme de survie ou

de récurrence tumorale. Ainsi, la survie globale à 5 ans est la même (54%) pour les patients ayant reçu une irradiation ganglionnaire et pour ceux qui n'en ont pas bénéficié. La survie sans récurrence à 5 ans est de 15% (irradiation ganglionnaire) versus 21% (pas d'irradiation). Pour l'ensemble des patients, les récurrences sont dominées par le développement de métastases à distance sans récurrence locale (61% des récurrences). L'irradiation ganglionnaire prophylactique a échoué dans la prévention de l'apparition des métastases à distance.

Smith et al.²⁸⁷ proposent une étude rétrospective menée sur 64 patients classés A2-C, N+ (lymphadénectomie), M0. Le suivi est ≥ 5 ans pour tous les malades. Après la découverte de l'atteinte ganglionnaire au curage et selon les habitudes médicales, certains patients (47) ont reçu une irradiation pelvienne (avec extension périaortique chez 8 patients) suivie d'un boost sur la prostate et d'autres (17) n'ont reçu aucun traitement (abstention-surveillance). On pourra regretter que les auteurs n'aient pas précisé les critères décisionnels conduisant à irradier ou non les malades. En cas d'irradiation, la dose au pelvis était de 40 à 50 Gy et la dose à la prostate de 54 à 70 Gy. Aucun patient n'a reçu de traitement hormonal avant la survenue d'une récurrence.

Il n'apparaît pas de bénéfice significatif de l'irradiation pour ces patients N+. Ainsi, pour les patients ayant reçu une irradiation prostatique et pelvienne, la survie sans récurrence à 5 ans est de 17% et le taux de décès dus au cancer est de 40% versus 29% et 35%, respectivement, pour les patients qui n'ont pas bénéficié d'irradiation.

Les auteurs ne constatent pas non plus de bénéfice de la radiothérapie pour prévenir la survenue de symptômes en rapport avec une progression locale. En effet, 65% des patients non traités ont présenté une symptomatologie en rapport avec la progression tumorale (rétention d'urine essentiellement) versus 51% des patients irradiés qui ont présenté une symptomatologie (rétention d'urine essentiellement) en rapport avec la persistance ou la récurrence locale.

Les auteurs concluent que les patients porteurs d'une atteinte ganglionnaire sont de mauvais candidats aux thérapeutiques locorégionales agressives du fait de l'existence probable de métastases à distances infracliniques avant traitement. L'utilisation d'une irradiation locorégionale pour les patients N+ dans le but de prévenir ou retarder la survenue de métastases ou la survenue de symptômes urinaires ne semble pas efficace.

Gervasi et al.⁷¹ soulignent le rôle péjoratif de toute atteinte ganglionnaire pelvienne prouvée histologiquement, y compris les métastases uniques microscopiques. Les auteurs proposent une étude rétrospective (suivi moyen 8.6 ans) sur un grand nombre de patients (511) porteurs d'un cancer limité à la prostate ou aux tissus périprostatiques (équivalents T1-3), N- ou N+ (lymphadénectomie), M0. Tous les patients ont bénéficié d'un curage premier pour stadification de l'atteinte ganglionnaire, suivi d'une implantation de grains d'iode dans la glande (20-30 Gy). Le traitement était complété par une radiothérapie externe 2 à 3 semaines après l'implantation. En l'absence d'atteinte ganglionnaire, une dose de 40 Gy était amenée à la prostate seule par arc-thérapie. Si les ganglions pelviens étaient atteints, l'irradiation complémentaire amenait 50 Gy sur l'ensemble du pelvis. Aucun patient n'a reçu d'hormonothérapie avant récurrence. Le statut ganglionnaire a été classé en trois groupes de sévérité croissante : N0 = absence d'atteinte ganglionnaire (359) ; N1 = une métastase ganglionnaire unique microscopique (37) ; N2 = métastases ganglionnaires microscopiques multiples (86) ; N3 = métastase macroscopique (29). Les auteurs retrouvent un pronostic nettement plus favorable pour les patients N0 (non irradiés sur les ganglions pelviens) par rapport à l'ensemble des patients N+ (tous irradiés sur les ganglions pelviens). Les patients N1 ont présenté un mode de progression et des taux de

mortalité très proches de ceux rencontrés chez les patients avec une atteinte ganglionnaire plus sévère (N2 ou N3) et nettement plus péjoratifs que ceux rencontrés chez les patients N0.

<i>Résultats actuariels à 10 ans (%)</i>	RL	RM	Sspé	SG
N0	34	31	83	62
N+	86	83	43	32
N1	86	80	60	49
N2	83	84	34	22
N3	86	88	42	35

*RL = Récidive Locale / RM = Récidive Métastatique
Sspé = Survie Spécifique / SG = Survie Globale*

Smith et al. confirment l'absence de bénéfice d'une irradiation pelvienne chez tous les patients avec atteinte ganglionnaire quelle qu'en soit l'importance, mais notent, toutefois, une différence de pronostic selon le degré d'envahissement tumoral pelvien. Les auteurs ont repris de façon rétrospective (suivi minimum 5 ans) 73 patients porteurs d'une tumeur stade A2-C avec atteinte lymphatique pelvienne prouvée par lymphadénectomie. Une partie des patients (49) a reçu une irradiation pelvienne (40-55 Gy) suivie d'un boost sur la prostate (dose totale 54-70 Gy). L'autre partie (24) n'a pas reçu d'irradiation. Aucun traitement hormonal n'a été introduit avant la survenue d'une récurrence. La survie sans progression à 5 ans est de 15% pour les atteintes ganglionnaires macroscopiques, 27% pour les atteintes microscopiques multiples et 44% pour les atteintes microscopiques d'un seul ganglion. Le taux de décès par cancer est de 52%, 37% et 28% respectivement. Ces résultats, pour chaque catégorie, ne sont pas différents selon qu'il y ait eu ou non irradiation pelvienne après la lymphadénectomie.

Spaas et al.²⁸⁸ proposent une étude prospective (suivi médian 7 ans) portant sur 91 patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate ayant tous bénéficié d'une lymphadénectomie. Les patients pN- étaient randomisés entre une irradiation pelvienne suivie d'un boost sur la prostate ou une irradiation prostatique seule. Les patients pN+ recevaient tous une irradiation pelvienne avant boost prostatique. Leur randomisation se faisait entre une extension ou non de l'irradiation en région lomboaortique.

Parmi les pN-, aucune différence significative en terme de contrôle local, taux de métastases à distance, survie sans récurrence et survie globale n'a été observé entre les deux bras.

Pour les pN+, l'irradiation pelvienne systématique n'a pas empêché la survenue de résultats très médiocres. Pour l'ensemble de ces patients, à 10 ans, le contrôle local est de 30%, la survie sans métastases est de 8%, la survie sans récurrence est de 3% et la survie globale est de 25%.

Au total, l'irradiation pelvienne n'est favorable à aucun des patients ayant bénéficié d'une lymphadénectomie. Ceci peut être lié au fait que pour les patients pN-, l'irradiation pelvienne prophylactique n'a eu aucun impact sur la survie et que la plupart des patients pN+ ont déjà développé des métastases infracliniques à distance au moment du diagnostic, qui se révéleront ultérieurement, même si le contrôle locorégional est toujours maintenu.

Le bénéfice potentiel d'une irradiation prophylactique des aires ganglionnaires lombo-aortiques chez des patients N+ a été étudié dans le cadre d'une étude prospective du RTOG (RTOG 75-06) menée sur un grand nombre de malades et dont les résultats ont été publiés par Pipelich et al ²⁸⁹. Au total, 523 patients ont été inclus et randomisés. Il s'agissait de stades A2-B avec atteinte ganglionnaire pelvienne et de stades C avec ou sans atteinte ganglionnaire pelvienne. Remarquons que l'évaluation du statut ganglionnaire est discutable puisque la lymphangiographie ou le curage, quoique conseillés, n'étaient pas obligatoires. Tous les patients étaient considérés M0 sur la base de leur bilan d'extension. La randomisation s'est faite entre irradiation pelvienne avec boost sur la prostate et irradiation lombo-aortique plus pelvienne suivie d'un boost sur la prostate. Pour l'irradiation lombo-aortique, la limite du champ était montée au moins jusqu'à l'espace intervertébral L2-L3. La dose prescrite aux aires ganglionnaire était de 40 à 45 Gy. Le boost devait amener une dose minimale de 65 Gy et maximale de 72 Gy à la prostate. Le suivi médian est de 4 ans et 3 mois.

Il n'apparaît pas de bénéfice statistiquement significatif (évaluation actuarielle) de l'irradiation lombo-aortique en terme de taux de métastases à distance, de survie sans récurrence, ni de survie globale.

<i>Estimations actuarielles à 5 ans</i>	Pelvis	Lombo-aortique + Pelvis	p
Survie globale	69	60	NS
Survie sans récurrence	45	37	NS
Taux de métastases	44	50	NS

NS = Non Significatif

Même l'analyse en sous-groupes selon le grade, le stade, l'âge etc. ne permet pas de dégager un ensemble de malades pour lesquels l'irradiation lombo-aortique prophylactique pourrait présenter un bénéfice.

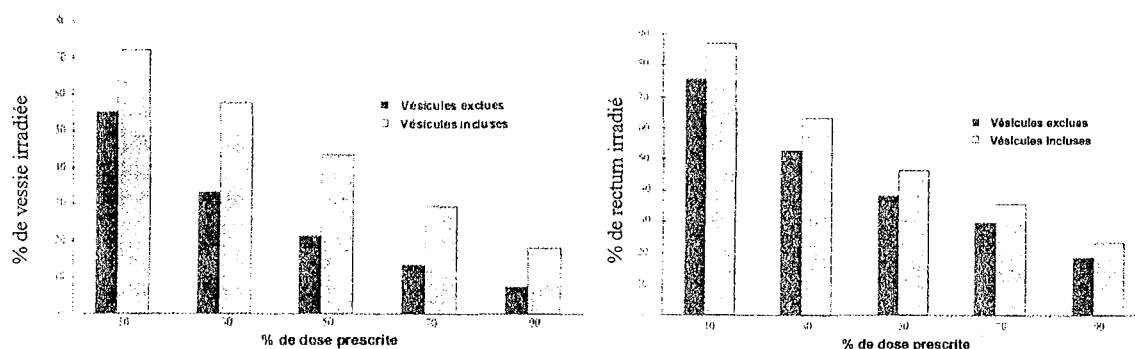
4.3.2. Faut-il irradier les vésicules séminales ?

La politique d'épargne des tissus sains grâce à l'amélioration de la conformation du faisceau au volume cible ouvre les portes de l'escalade de dose. Toutefois, l'amélioration de l'index thérapeutique ne doit pas reposer sur les seules prouesses technologiques de la radiothérapie conformationnelle. Il devient indispensable de mieux définir les volumes à irradier et ceux qui peuvent être épargnés, de manière à réduire davantage la taille des champs et réduire ainsi le volume de tissus à risque (rectum, vessie) irradié. Dans le cas du cancer de la prostate, la totalité de la glande doit être systématiquement irradiée à pleine dose. Toutefois, l'indication de l'irradiation des vésicules séminales peut se discuter. Si l'atteinte des vésicules est évidente cliniquement (T3b) ou histologiquement sur biopsies (pT3b), leur irradiation est alors indiquée au même titre que la glande prostatique, soit à pleine dose, soit à dose intermédiaire ¹⁰⁷. La question est plus controversée lorsque l'atteinte des vésicules n'est pas prouvée. Il faut alors raisonner en terme de probabilité d'envahissement vésiculaire pour définir un groupe de patients qui peut se passer d'une irradiation des vésicules et un groupe de patients qui devra bénéficier d'une irradiation prophylactique des vésicules (45-50 Gy en 5 semaines avec comme seule prétention de stériliser un envahissement microscopique infraclinique). Au total, les études convergent vers une conclusion commune : les patients appartenant au groupe pronostique favorable (T1-T2a + PSA < 10 ng/ml + score de Gleason ≤ 6) peuvent se passer d'une irradiation prophylactique des vésicules. Les autres présentent un risque non négligeable d'envahissement vésiculaire et doivent bénéficier d'une irradiation des vésicules.

Katcher et al.²⁹⁰ proposent une triple étude rétrospective qui montre, d'une part, que l'exclusion des vésicules séminales du volume irradié conduit à une diminution significative du volume de tissu sain (rectum > vessie) irradié à haute dose et, d'autre part, que les facteurs pronostiques préthérapeutiques (Gleason, PSA) sont des éléments fiables pour évaluer la probabilité d'envahissement des vésicules chez des patients avec un cancer localisé de stade T1-2 permettant de définir un sous-groupe de patients pour lesquels l'irradiation des vésicules peut être évitée.

Les auteurs ont repris de façon rétrospective les clichés de centrage de 43 patients traités en technique conventionnelle (4 champs selon la technique de la boîte). Les volumes de la prostate et des vésicules ont été obtenus à partir du scanner dosimétrique et projetés sur les clichés latéraux. La surface de rectum irradiée a été mesurée, sur ces clichés, selon que les vésicules soient ou non incluses dans le volume cible (avec une marge de 1-1.5 cm). La surface rectale irradiée passe, en valeur médiane, de 21 cm² (extrêmes : 14-30 cm²) lorsque les vésicules sont irradiées à 12 cm² (extrêmes : 5-24.7 cm²) en l'absence de couverture des vésicules, soit une réduction de presque 50%. Le volume total irradié est réduit, quant à lui, de 44% en valeur médiane (extrêmes : 1-70%).

Les auteurs ont étudié, de façon rétrospective, 8 patients traités en technique conformationnelle (6 champs, marge 1-1.5 cm). L'analyse dosimétrique (mesure des HDV rectaux et vésicaux) a été reprise, pour chaque patient, selon que les vésicules séminales soient incluses ou non dans le CTV. Il apparaît que l'exclusion des vésicules permet une réduction du volume de vessie et de rectum irradié. Cette réduction est significativement plus importante pour le rectum que la vessie (réduction médiane de 10% pour la vessie versus 51% pour le rectum pour l'isodose 50%). La réduction de tissu sain irradié est significativement plus importante pour les fortes doses (réduction médiane de rectum irradié : 62% pour l'isodose 90% versus 23% pour l'isodose 10%).



Enfin, les auteurs ont étudié de façon rétrospective l'invasion histologique des vésicules séminales sur pièces opératoires de 368 patients ayant subi une prostatectomie radicale. Les résultats sont étudiés en fonction des facteurs pronostiques préthérapeutiques.

Envahissement des vésicules sur pièce de prostatectomie (%)

PSA préthérapeutique (ng/ml)	Score de Gleason	Score de Gleason
	≤ 6	≥ 7
≤ 4	2	11
> 4 et ≤ 10	8	22
> 10 et ≤ 20	22	33
> 20	33	77

Plaçant arbitrairement la limite à 15%, les auteurs définissent deux sous-groupes de patients, à faible risque d'envahissement des vésicules, pour lesquels l'irradiation prophylactique peut être évitée :

- ✓ Tous les T1-2 avec $\text{PSA} \leq 4 \text{ ng/ml}$
- ✓ Les T1-2 avec $4 < \text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$ et score de Gleason ≤ 6

La probabilité d'envahissement des vésicules passe de 6% pour ces T1-2 à faible risque à 33% pour les autres T1-2 ($p \leq 0.001$).

D'Amico et al.²³⁷ proposent une étude rétrospective sur 1567 patients porteurs d'un cancer stade T1-3a (évaluation clinique par TR), N0 (scanner $\pm$ lymphadénectomie), M0. Aucun patient n'a reçu d'hormonothérapie avant récurrence. Certains patients (749) ont été traités par prostatectomie radicale avec curage bilatéral, d'autres (818) ont été traités par radiothérapie conformationnelle sur la prostate seule (4 champs, dose médiane 66 Gy, pas de curage ganglionnaire, pas d'irradiation des ganglions pelviens, pas d'irradiation des vésicules).

Les pièces opératoires des 749 patients opérés ont été analysées. En analyse multivariée, le PSA préthérapeutique $> 10 \text{ ng/ml}$, le score de Gleason ≥ 7 et les stades cliniques T2b-2c-3a sont des facteurs prédictifs d'invasion histologique des vésicules séminales. Les patients qui présentent n'importe laquelle de ces trois caractéristiques préthérapeutiques ont une probabilité d'au moins 17% d'envahissement des vésicules sur la pièce opératoire. A l'inverse, si aucune de ces trois caractéristiques n'est respectée avant traitement, la probabilité maximale d'envahissement des vésicules tombe à 2%. Remarquons que paradoxalement, dans ce sous-groupe de patients, la fréquence de franchissement capsulaire est élevée (17%) mais la majorité de ces franchissements (88%) sont microscopiques et ne s'accompagnent pas d'une infiltration des vésicules.

Enfin, les auteurs observent que, pour le-sous groupe des patients respectant les trois critères de faible probabilité d'envahissement des vésicules séminales (PSA préthérapeutique $\leq 10 \text{ ng/ml}$ + score de Gleason ≤ 6 + T1-2a), la survie sans récurrence biologique n'est pas statistiquement différente selon qu'ils aient été traités par chirurgie (incluant l'exérèse des vésicules) ou par radiothérapie sur la prostate seule (SSR biologique à 3 ans de 89% versus 89%). La réduction du volume irradié (pas d'irradiation des vésicules), pour ce groupe de patients, n'a pas dégradé les résultats de la radiothérapie.

Diaz et al.²⁹¹ proposent une analyse des variations de HDV du rectum, de la vessie et des têtes fémorales quand on exclut les vésicules séminales du CTV. Les auteurs ont repris rétrospectivement la dosimétrie de 5 patients traités par radiothérapie conformationnelle (6 champs) et ont comparé les HDV des organes à risque selon que les vésicules séminales soient irradiées (à dose totale) ou totalement exclues.

	Rectum		Vessie		Têtes fémorales	
	D ₂₀	D ₄₀	D ₂₀	D ₄₀	D ₂₀	D ₄₀
Vésicules incluses	86%	64%	72%	43%	70%	60%
Vésicules exclues	68%	37%	59%	30%	65%	53%

D₂₀ = valeur de l'isodose qui englobe 20% du volume considéré

D₄₀ = valeur de l'isodose qui englobe 40% du volume considéré

La dose au rectum est diminuée de plus de 20% grâce à l'exclusion des vésicules. Les doses à la vessie et aux têtes fémorales sont également diminuées mais à un moindre degré.

4.4. Résultats thérapeutiques de la radiothérapie externe exclusive des cancers de la prostate :

4.4.1. Moyens d'évaluation de l'efficacité de la radiothérapie :

4.4.1.1. Clinique :

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique pour les tumeurs palpables passe par l'examen clinique avec toucher rectal. L'argument clinique pour une guérison locale est alors l'absence de résidu tumoral palpable.

Lors de la surveillance au long cours, la réapparition d'un nodule palpable, l'apparition d'une symptomatologie urinaire sont des arguments de récurrence locale à confirmer par biopsie. On recherche également une symptomatologie évocatrice d'une récurrence métastatique indiquant la réalisation d'examen radiologiques orientés pour en affirmer l'existence.

4.4.1.2. Evolution du PSA après radiothérapie :

Après la radiothérapie, le taux de PSA décline progressivement durant les une ou deux années qui suivent le traitement jusqu'à atteindre une valeur minimale, non nulle, appelée le Nadir.

4.4.1.2.1. Valeur pronostique de l'évolution du PSA après traitement (critères prospectifs de guérison) :

➤ Nadir du PSA :

La valeur du Nadir après irradiation est un facteur pronostique de récurrence, amenant plusieurs auteurs à proposer une définition de l'efficacité ou de l'échec « biologique » de la radiothérapie en fonction de la valeur seuil du Nadir du PSA post-thérapeutique.

La valeur seuil à atteindre pour espérer une guérison au long cours peut être définie comme la valeur associée à une survie sans récurrence (clinique et/ou biologique) prolongée. Utilisant cette approche, de nombreux auteurs retrouvent, en analyse univariée voire multivariée, un Nadir du PSA ≤ 1 ng/ml prédictif de survie sans récurrence (clinique et/ ou biologique) prolongée²⁹²⁻²⁹⁹. Pour d'autres auteurs la valeur seuil prédictive de contrôle de la maladie est sensiblement différente à 0.4 ng/ml³⁰⁰ ou 0.5 ng/ml^{301,302} ou 1.5 ng/ml³⁰³.

Dans tous les cas, il apparaît que la normalisation du PSA (< 4 ng/ml avec le test Hybritech ou le test Abbott) après traitement radiothérapique est nécessaire mais n'est pas suffisante pour parler d'efficacité thérapeutique. Des valeurs bien inférieures du PSA doivent être atteintes pour espérer un traitement efficace au long cours.

Remarquons que le comité d'experts réuni par l'ASTRO à San Antonio en 1996¹⁵⁵ reconnaît la forte valeur pronostique du Nadir du PSA (similaire à celle des facteurs pronostiques préthérapeutiques connus) mais ne reconnaît pas de valeur seuil permettant avec certitude de distinguer un traitement efficace d'un échec thérapeutique.

➤ Cinétique de décroissance du PSA post-radiothérapie :

La valeur pronostique de la cinétique de décroissance du PSA après radiothérapie est beaucoup plus controversée. Pour certains auteurs, un délai entre la fin du traitement et la survenue du Nadir ≤ 1 an est prédictif, en analyse univariée et multivariée, de survie sans récurrence clinique et/ou biologique^{295,296}. Pour d'autres, la cinétique de décroissance n'est pas statistiquement liée à la survie sans récurrence³⁰⁴ ou, au contraire, une diminution trop rapide du PSA pourrait être corrélée à un risque plus élevé de récurrence biologique et de récurrence métastatique, suggérant que la décroissance rapide

du PSA correspond à l'irradiation d'une tumeur à prolifération rapide donc plus agressive et à potentiel métastatique plus élevé³⁰⁵.

4.4.1.2.2. Critères de progression biologique :

Le délai entre récurrence biologique et récurrence clinique est très variable. La récurrence biologique survient entre 2 et 5 ans avant la récurrence clinique^{240,298,306}. Cette variation dans l'évolution naturelle des cancers après récurrence biologique rend difficile l'élaboration de recommandations quant à la prise en charge des patients présentant une réascension du PSA³⁰⁷.

Il existe, dans la littérature, une certaine hétérogénéité de définition de la récurrence biologique, rendant, au bout du compte, difficile d'affirmer si un patient a effectivement récidivé et quand cette récurrence est survenue. C'est sur la base de cette constatation que l'ASTRO a réuni, en 1996, un groupe d'experts pour formuler des recommandations communes dans l'utilisation du PSA après radiothérapie. Ces recommandations ont été publiées en 1997¹⁵⁵.

- La récurrence biologique est définie par trois dosages consécutifs du PSA en augmentation. Remarquons que cette définition ne précise pas de valeur seuil du PSA à atteindre pour parler de progression biologique.
- Dans le cadre d'essais cliniques ou de comptes-rendus, la date de récurrence biologique doit être considérée comme le milieu entre la date du Nadir et la date de la première des trois augmentations successives.
- La rechute biologique ne justifie pas à elle seule l'introduction d'un traitement de deuxième ligne. Elle n'est pas équivalente à la progression clinique, mais constitue toutefois un critère valable et précoce pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique dans les essais thérapeutiques.
- Comme le délai et la fréquence de dosage des PSA peuvent affecter la comparabilité entre les essais thérapeutiques, il est recommandé que les séries proposées à publication aient un minimum de 24 mois de recul et que la détermination du PSA soit réalisée tous les 3 ou 4 mois pendant les deux premières années suivant la fin de l'irradiation, puis tous les 6 mois. Si, dans une série, des patients ont présenté une ou deux augmentations consécutives du PSA mais pas trois comme décrit ci-dessus, il est recommandé de les noter séparément dans la publication des résultats.

Ces recommandations ne sont pas toujours suivies et certaines équipes font intervenir une valeur seuil dans la définition de la progression biologique. Ainsi, la progression biologique peut être définie par la constatation d'une ascension du PSA sur deux dosages successifs, associée à une concentration sérique du PSA > 1.5 ng/ml^{293,308} ou 1 ng/ml³⁰⁹.

4.4.1.2.3. La surveillance biologique est supérieure à la surveillance clinique :

Les études comportant une surveillance systématique du PSA après radiothérapie externe exclusive ont prouvé que la simple surveillance clinique surestimait considérablement les résultats thérapeutiques.

Lee et al.³⁰⁷ ont étudié de façon rétrospective le devenir de 500 patients porteurs d'un cancer de la prostate de stades T1-4, Nx (pas de lymphadénectomie mais cliniquement et radiologiquement N0), M0. Ces patients ont été traités, entre 1986 et 1993, par radiothérapie externe exclusive (pas d'hormonothérapie) selon une technique conventionnelle puis selon une technique conformationnelle à partir de 1989 (73% des

patients). L'âge moyen est de 70 ans. Lorsque le pelvis était irradié, il recevait une dose de 45 Gy. La dose à la prostate variait de 69 à 79 Gy. Le suivi moyen est de 36 mois (médiane 20 mois). Tous les patients ont bénéficié d'une surveillance biologique par dosage du PSA. La survie sans récurrence clinique est définie par l'absence de symptomatologie fonctionnelle, de signe clinique et de signe radiologique évocateurs de récurrence locale et/ou régionale. La récurrence biologique est définie par l'élévation du PSA sur deux dosages successifs avec le dernier dosage > 1.5 ng/ml. Les résultats de cette série mettent nettement en évidence la surévaluation (20%) de la survie sans récurrence par la seule clinique.

Stade T	SSR clinique (5 ans)	SSR clinique ni biologique (5 ans)
T1	81 %	62 %
T2	74 %	53 %
T3	55 %	34 %
T4	-	-

SSR = Survie Sans Récurrence

Rosenzweig et al.³¹⁰ ont étudié de façon rétrospective le devenir de 285 patients porteurs d'un cancer de la prostate de stades T1b-3, pN0 (lymphadénectomie négative) ou pNx (pas de lymphadénectomie mais cliniquement et radiologiquement N0), M0. Ces patients ont été traités, entre 1975 et 1990, par radiothérapie externe exclusive (pas d'hormonothérapie) selon une technique conventionnelle. L'âge moyen est de 69.5 ans. Lorsque le pelvis était irradié, il recevait une dose de 35 à 45 Gy. La dose à la prostate variait de 63 à 74 Gy. Le suivi médian est de 5.3 ans. Sur les 285 patients, seulement 126 ont bénéficié d'une surveillance biologique par dosage du PSA. La survie sans récurrence clinique est définie par l'absence de symptomatologie fonctionnelle, de signe clinique et de signe radiologique évocateurs de récurrence locale et/ou régionale. La récurrence biologique est définie par un taux de PSA supérieur à 4 ng/ml au moins un an après la fin de la radiothérapie. Dans cette série, il apparaît qu'à peu près un tiers des patients considérés comme libres de toute récurrence à 10 ans sur des arguments cliniques standards sont en fait porteurs d'une récurrence biologique et sont donc à risque de récurrence clinique ultérieure.

Stade T	SSR clinique (10 ans)	SSR clinique ni biologique (10 ans)
T1b-T2	48 %	33 %
T3	33 %	22 %

SSR = Survie Sans Récurrence

4.4.1.3. Biopsies prostatiques systématiques après radiothérapie externe :

L'intérêt des biopsies prostatiques dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de la radiothérapie externe a fait l'objet d'une conférence de consensus organisée en 1997 par l'ASTRO³¹¹. Il ressort que, du fait du risque de faux positifs avant un délai de 24 mois post-radiothérapie et de la forte corrélation entre une élévation du PSA et la positivité des biopsies, les biopsies de prostates ne sont pas indiquées dans le cadre d'un suivi post-thérapeutique standard en l'absence d'élévation du PSA.

4.4.2. Evaluation de la radiothérapie externe conventionnelle :

4.4.2.1. Quelle dose en radiothérapie conventionnelle ? L'effet dose en radiothérapie conventionnelle.

Les doses délivrées sont différentes selon les volumes traités (ganglions pelviens, glande prostatique).

Nous avons vu, dans le chapitre « Le rôle de l'irradiation des aires ganglionnaires », que la dose délivrée au pelvis, varie selon les équipes de 45 à 50 Gy (prescription au point de référence). Pour le RTOG et l'EORTC, la dose généralement délivrée est de 50 Gy, alors que d'autres groupes (GETUG) ne délivrent que 46 Gy.

Au niveau de la glande, la dose délivrée en technique conventionnelle varie de 65 à 70 Gy. Ces variations de dose reflètent le fait qu'elle est adaptée au volume tumoral. Une dose de 65 Gy semble suffisante pour les stades T1-2, pour lesquels un effet dose n'a été mis en évidence que pour les doses faibles (inférieures à 60 Gy) par rapport aux doses de 65-70 Gy. L'utilisation de doses supérieures à 70 Gy pour ces stades ne montre pas d'avantage significatif. Des doses de 68-70 Gy sont nécessaires pour les stades T3-4, pour lesquels un effet dose a pu être mis en évidence au delà de 65 Gy. L'escalade de dose au delà de 70 Gy semble même bénéfique pour ces tumeurs évoluées localement, mais le risque de complications semble doubler au delà de cette limite. Ainsi, pour Hanks et al.³¹², en analyse rétrospective, le taux de complications (urinaires + intestinales) ayant nécessité une hospitalisation passe de 3.5% pour des doses < 70 Gy versus 6.9% pour des doses ≥ 70 Gy. Lawton et al.³¹³, reprenant les populations de 2 larges essais du RTOG (RTOG 7506 et RTOG 7706) observent une augmentation significative du taux de complications urinaires de grade ≥ 3 quand la dose dépasse 70 Gy. Pour délivrer une dose supérieure à 70 Gy sans majorer la toxicité, des techniques conformationnelles sont nécessaires, l'hypothèse étant que le taux de complications est dépendant du volume de tissu sain irradié à forte dose²⁸⁴.

Les effets doses décrits ci-dessus reposent sur des études le plus souvent anciennes, rétrospectives, non randomisées, pour des patients traités par technique conventionnelle. Les résultats obtenus ne peuvent pas être appliqués sans précaution aux techniques actuelles d'irradiation. L'effet de la dose sur l'efficacité thérapeutique est étudié en analyses univariées et multivariées des facteurs pronostiques. Or, dans ces études, la stadification initiale (absence de dosage du PSA, mauvaise évaluation du statut ganglionnaire) est moins fiable que les bilans actuellement recommandés, ce qui peut interférer sur l'analyse des facteurs pronostiques. L'avantage de ces études rétrospectives est un suivi de longue durée permettant une analyse en terme de survie globale et de survie sans récurrence (clinique).

Hanks et al.³¹⁴ ont repris les résultats de trois grandes enquêtes nationales américaines (Patterns of Care Study) qui cherchaient à recenser les pratiques de la radiothérapie du cancer prostatique aux USA entre 1973 et 1978. De part la grande diversité des pratiques entre les différents centres, à cette époque, cette large banque de données permet d'étudier l'effet des variations de la dose prescrite sur le contrôle de la maladie. Seules ces larges enquêtes nationales offrent des effectifs suffisants de populations traitées avec des doses inadéquates. En effet, des doses inhabituellement basses sont rarement utilisées et, de plus, sont rarement l'objet d'une publication puisqu'elles sont associées à des taux de récurrence importants. Les doses élevées sont plus souvent rencontrées et rapportées dans la littérature, mais il n'est pas courant d'avoir, dans une même série, des patients similaires

traités avec des doses élevées et avec des doses basses. Le grand intérêt de ces larges études rétrospectives est donc de proposer un grand éventail de pratiques différentes, offrant une possibilité unique d'observer l'influence de ces différences sur le contrôle de la maladie.

Au total, le devenir de 1516 patients (stades A à C, Nx, M0) a été étudié en fonction de la dose reçue à la prostate. La dose a été recalculée, pour chaque patient, au centre de la glande prostatique (point de référence). Les résultats sont étudiés stade par stade.

Doses	Contrôle local actuariel (%)					
	Stade A		Stade B		Stade C	
	3 ans	5 ans	3 ans	5 ans	3 ans	5 ans
< 60 Gy	100	-	85	71	72	63
60-64.9 Gy	95	-	94	82	76	64
65-69.9 Gy	98	96	91	88	83	72
≥ 70 Gy	100	100	93	84	86	81

Il n'apparaît pas d'effet dose (de 55 à +70 Gy) pour les stades A.

A l'inverse, il existe un effet dose évident pour les stades B et C. Pour les stades B, les patients traités avec une dose < 60 Gy ont un taux significativement plus élevé de récidives locales. Pour les stades C, les patients traités avec une dose ≥ 70 Gy ont un contrôle local significativement meilleur.

Au total, pour Hanks, la dose doit être adaptée au volume tumoral. La dose optimale n'est pas précisément établie pour les stades B mais semble comprise entre 60 et 70 Gy, sans avantage évident, dans cette étude, à dépasser 70 Gy. Au contraire, les stades C semblent bénéficier d'une escalade de dose au delà de 70 Gy, mais au prix d'une majoration de la toxicité.

Perez et al.²⁸⁰ proposent une étude rétrospective sur 738 patients (suivi médian 6.5 ans) traités de 1967 à 1988 par radiothérapie exclusive. Les tumeurs étaient de stade T1b-4, N0 (lymphangiographie ou TDM), M0. Certains T1b-2 et presque tous les T3-4 ont bénéficié d'une irradiation pelvienne première (45 Gy), suivie d'un boost (arc-thérapie) sur la prostate. D'autres patients ont reçu une irradiation prostatique seule. Durant les 20 années qu'a duré cette étude, les patients ont reçu des doses à la prostate très variables. Pour les stades T1b et T2, les auteurs n'observent pas de corrélation significative entre la dose calculée au point de référence et le taux de récidives locorégionales. En revanche, pour les stades T3, des doses ≥ 65 Gy assurent un meilleur contrôle locorégional que des doses ≤ 60 Gy (contrôle locorégional à 5 ans de 25 à 30% pour des doses ≥ 65 Gy versus 50% pour des doses ≤ 60 Gy p=0.01).

4.4.2.2. Efficacité thérapeutique de la radiothérapie externe à dose conventionnelle :

L'expérience de la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate remonte aux années 1960. Les résultats à long terme concernant la survie et le contrôle local ont démontré l'efficacité de cette modalité thérapeutique. Pour les séries les plus anciennes, nous formulerons des réserves sur la qualité d'évaluation du stade initial tumoral et sur les moyens de surveillance disponibles pour détecter les récidives (absence de dosage du PSA après traitement).

Nous essayerons de ramener les résultats à la classification TNM actuelle (1997), mais l'absence de dosage du PSA préthérapeutique ne permet pas toujours de définir le stade T1c.

Sagerman et al.³¹⁵ ont étudié de façon rétrospective les résultats de 239 patients traités par radiothérapie externe exclusive à visée curative pour un cancer de la prostate au SUNY Health Science Center (New York) de 1969 à 1981 (avant l'aire du PSA). Il s'agissait de stades T1-4, N0, M0. Remarquons que l'évaluation de l'extension locale et du statut ganglionnaire dans cette série ancienne était purement clinique avant 1975, date à laquelle a été ajoutée l'évaluation scannographique abdominopelvienne. De plus, la lymphographie et la lymphadénectomie n'ont pas été couramment pratiquées. Le stade initial (T et N) est donc soumis à réserve avec un risque de sous-classification. L'évaluation du statut métastatique semble de meilleure qualité (bilan hépatique, phosphatases alcalines, radiologie pulmonaire et scintigraphie osseuse). L'irradiation s'est faite soit sur la prostate seule par arc-thérapie, soit par la technique à quatre champs sur le pelvis suivi d'un boost par arc-thérapie sur la prostate. La dose au pelvis, quand il était irradié, variait de 45 à 50.4 Gy. La dose à la prostate, selon la technique, variait de 66 à 70 Gy. Le suivi minimal est de 5 ans (5 à 17 ans).

Résultats actuariels à 5 ans de la radiothérapie conventionnelle selon Sagerman³¹⁵

	SG (%)	SSR (%)	CL (%)
T1	91	72	91
T2	76	65	85
T3	86	77	77
T4	75	60	62

SG = Survie Globale / SSR = Survie Sans Récidive / CL = Contrôle Local (avec ou sans métastases)

Soulignons que la récurrence locale et métastatique est probablement sous-estimée dans cette série ancienne pour laquelle la surveillance biologique par dosage du PSA n'était pas disponible. Les auteurs observent, parmi les 53 patients (22%) qui ont rechuté, un taux élevé de rechutes métastatiques isolées sans rechute locale (58%) par rapport aux rechutes locales isolées (28%) et aux rechutes locales et métastatiques (13%). Ceci confirme la probable sous-estimation du stade initial pour un certain nombre de patients, avec des atteintes ganglionnaires existantes avant traitement mais non détectées.

En terme de toxicité chronique (séquelles), les auteurs retrouvent, selon la technique d'irradiation utilisée, 22% à 23% de complications mineures ou modérées et 3% à 5% de complications sévères (pas de différence significative selon la technique utilisée). En revanche, les réactions aiguës ont été plus nombreuses en cas d'irradiation pelvienne (27% vs 11%).

Hanks et al.³¹⁶ ont publié les résultats de 104 patients porteurs d'un cancer de prostate classé T1b (A2) et surtout T2 (B), N0, M0, ayant tous bénéficié d'une lymphadénectomie initiale et traités par radiothérapie externe exclusive (avant l'aire du PSA). Ces patients sont issus d'un essai prospectif (RTOG 77-06) qui randomisait les malades entre trois modes d'exploration des ganglions pelviens (lymphographie, TDM, lymphadénectomie). L'irradiation, réalisée en technique conventionnelle, a concerné la prostate seule (51%) ou les aires ganglionnaires suivi d'un boost sur la prostate (49%). La dose médiane à la prostate était de 69 Gy (61.4 à 75 Gy). La dose aux ganglions pelviens était de 45 Gy. Le suivi médian est de 7.6 ans.

La survie globale est de 63% à 10 ans, supérieure à la survie attendue dans la population générale standardisée selon l'âge. Ceci est dû, en partie, à la sélection dans cette étude d'un sous-groupe de patients en assez bon état général pour supporter une lymphadénectomie. La survie spécifique est de 86% à 10 ans. La survie sans récurrence est de 67% à 10 ans. Le contrôle local (avec ou sans métastases) est de 84% à 10 ans.

Remarquons que le sous-groupe T1b n'a présenté aucune récurrence locale ni métastatique. Les résultats, en terme de survie, ne sont pas publiés de façon isolée pour ce sous-groupe car son effectif est trop faible. Il faut à nouveau émettre une réserve sur l'évaluation des récurrences en l'absence de dosage du PSA après traitement.

Des complications chroniques sévères (requérant une intervention chirurgicale) n'ont été observées que chez 3% des patients. Pas de résultats en terme de toxicité aiguë.

Duncan et al.³¹⁷ ont effectué une étude rétrospective du devenir de 999 patients traités, de 1970 à 1985, par radiothérapie à visée curative, pour des cancers de prostate stades T1-4 (54 patients Tx), Nx (le statut ganglionnaire n'est pas pris en compte dans cette analyse), M0. Remarquons que 217 (22%) patients ont reçu avant la radiothérapie un traitement initial (prostatectomie, orchidectomie, mais surtout hormonothérapie). Le dosage du PSA n'était pas disponible sur la période de l'étude.

Les techniques d'irradiation sont standard, utilisant la technique à 4 champs et/ou l'arc thérapie. Pour les traitements les plus anciens, le pelvis recevait 35 Gy suivi d'un boost sur la prostate pour un total de 50 Gy (seulement). Par la suite, les patients avec un cancer localisé (T1, T2) et sans atteinte ganglionnaire mise en évidence recevaient 60 Gy sur la prostate seule. Les autres recevaient 40 Gy sur le pelvis et un boost sur la prostate pour un total de 60 Gy. Le suivi médian n'est pas précisé mais il semble qu'un suivi minimal de 5 ans soit respecté pour tous les patients.

Résultats actuariels de la radiothérapie conventionnelle selon Duncan³¹⁷

	SG (%)		SS (%)		CL (%)	
	5 ans	10 ans	5ans	10 ans	5 ans	10 ans
T1	84	58	93	79	92	92
T2	82	54	92	66	86	75
T3	70	42	78	55	76	57
T4	50	16	57	22	55	37

SG = Survie Globale / SS = Survie Spécifique / CL = Contrôle Local (avec ou sans métastases)

Si on étudie les résultats du sous-groupe n'ayant reçu aucun traitement spécifique avant la radiothérapie (782 patients), les résultats ne sont pas statistiquement différents de ceux observés pour l'ensemble des patients.

Concernant la survie :

La survie sans récurrence n'est pas étudiée, en méthode actuarielle, en fonction du stade T. Les auteurs soulignent les excellents taux de survie globale à 5 et 10 ans des stades T1 et T2 qui se rapprochent de ceux attendus dans la population générale standardisée selon l'âge. Les résultats sont moins bons pour les stades T3. De plus, pour ce sous-groupe, il apparaît que la majorité de la mortalité est due au cancer de la prostate plutôt qu'aux affections intercurrentes. L'association d'une hormonothérapie adjuvante pour ces patients semble licite. Les résultats concernant les T4 sont catastrophiques. Ce sous-groupe ne semble pas bénéficier d'une radiothérapie. L'hormonothérapie exclusive reste l'attitude de choix, la radiothérapie restant réservée aux évolutions locales échappant à l'hormonoprivation.

Concernant le contrôle local :

Pour les stades T1, l'excellent taux de contrôle local se maintient à 10 ans alors qu'il diminue significativement pour les T2. Le contrôle local est moins bon pour les stades T3 et devient médiocre pour les stades T4.

Concernant la toxicité :

Une toxicité aiguë sévère (grade RTOG 3 et 4) urinaire ou rectale a été observée chez seulement 3.8% des patients. Aucun patient n'est décédé de complication aiguë.

Une séquelle chronique sévère (grade RTOG 3 et 4), urinaire ou rectale, a été observée chez seulement 2.3% des patients et 2 patients sont morts d'une complication chronique (grade RTOG 5) liée à la radiothérapie.

En conclusion, la radiothérapie externe a toute sa place dans la prise en charge des tumeurs localisées de la prostate (T1 et T2) et sa tolérance est satisfaisante. Des améliorations thérapeutiques doivent être amenées dans la prise en charge des stades T3.

Lee et al.³¹⁸ ont étudié de façon rétrospective le devenir de tous les patients porteurs d'un adénocarcinome prostatique ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire avant radiothérapie externe conventionnelle exclusive, au LDS Hospital (Utah) de 1970 à 1978. Au total, 71 patients sont concernés (35 N+, 36 N-). L'intérêt de cette étude est le suivi minimal de 15 ans et l'absence de perdus de vue. Son inconvénient est le petit effectif. Pour le sous-groupe des 20 patients porteurs d'une tumeur confinée à la prostate (T1b-T2, N0, M0), la survie globale, la survie spécifique et le taux de contrôle local à 15 ans, sont respectivement de 40%, 75% et 92%. Ces excellents résultats ne sont pas retrouvés pour le sous-groupe des 15 patients porteurs d'une tumeur classée T3, N0, M0 (15%, 22% et 60% respectivement). Bien entendu, les résultats des patients N+ sont, quant à eux, nettement plus péjoratifs (5%, 6% et 45% respectivement).

Mazeron et Haddad³¹⁹ ont proposé une revue de la littérature permettant d'apprécier les résultats de la radiothérapie externe exclusive (sans hormonothérapie), conventionnelle, avec ou sans irradiation des ganglions pelviens, dans la prise en charge des adénocarcinomes prostatiques précoces (T1-3, N0, M0).

En terme de survie globale, les auteurs retrouvent des chiffres à 5 ans variables selon le stade : de 75 à 90% pour des patients atteints de tumeurs classées T1, 70 à 75% pour les T2, 50 à 60% pour les T3. En terme de survie sans récurrence, les chiffres varient de 60 à 100% pour les T1, 55 à 75% pour les T2, de 40 à 55% pour les T3. Ces taux sont en baisse à 10 ans, avec toujours une différence nette selon le stade. De la même façon, le contrôle tumoral primitif décroît en proportion du volume tumoral, les résultats étant excellents pour les stades T1.

Résultats actuariels de la radiothérapie conventionnelle selon Mazeron et Haddad ³¹⁹

Auteur, stade (effectif)	Survie Globale (%)			Survie sans récurrence (%)		Contrôle local (%)		
	5 ans	10 ans	15 ans	5 ans	10 ans	5 ans	10 ans	15 ans
Bagshaw ³²⁰								
A+B (491)	81	60	34					
C (407)	61	37	18					
Hanks ³¹²								
A (60)	85	61				97	97	
B (312)	75	48				85	71	
C (296)	58	38				72	65	
Allain ³²¹								
A1 (38)	91	/		88	/	95		
A2 (62)	74	/		62	/	94		
B1 (123)	76	42		69	42	93		
B2 (293)	68	36		56	36	88		
C1 (344)	63	31		47	31	86		
C2 (117)	52	22		38	22	76		
Perez ³²²								
A2 (10)				100	/			
B (113)				75	55			
C (204)				55	/			
Kaplan ³²³								
T1 (319)								88
T2 (227)								61
T3 (400)								65

L'association américaine d'urologie ³²⁴ a publié en 1995 les résultats d'une revue de la littérature exhaustive sur le devenir de patients porteurs d'un adénocarcinome prostatique classé T2 et traités par chirurgie, radiothérapie externe exclusive à dose conventionnelle (technique non précisée), curiethérapie ou abstention-surveillance entre 1966 et 1993. L'objectif de ce travail était de comparer l'efficacité des différentes options et de définir des recommandations. Une recherche Medline a été réalisée et 165 articles sur 12 500 ont été retenus au final. Il existe des différences trop importantes (âge, grade tumoral...) entre les séries des quatre modalités thérapeutiques pour permettre leur comparaison directe. Mais les auteurs concluent que toutes ces modalités sont des options valables pour la prise en charge des T2. En ce qui concerne plus particulièrement la radiothérapie externe, les résultats en terme de survie sont donnés dans le tableau ci-dessous.

Survie après radiothérapie à dose conventionnelle de cancers prostatiques classés T2 ³²⁴

	Survie Globale	Survie Sans Récurrence	Survie Spécifique
5 ans	51.4 à 93 % (39 articles)	32 à 93 % (29 articles)	63.5 à 96 % (7 articles)
10 ans	41.4 à 70 % (11 articles)	40 à 64 % (10 articles)	66.1 à 86 % (3 articles)
15 ans	31 à 33 % (2 articles)	(0 article)	(0 article)

Hanks et al. ³²⁵ ont présenté les résultats au long cours de patients atteints d'un cancer de prostate (tous stades) traités par radiothérapie externe conventionnelle (plus ou moins associée à une hormonothérapie). Ces populations sont issues de deux grandes enquêtes nationales américaines de santé (Patterns of Care Study) et de deux grands essais prospectifs randomisés menés par le RTOG.

- L'enquête PCS-1973 inclue 668 patients (T1-4, Nx, M0) traités en 1973 pour un cancer de prostate aux Etats-Unis. Le dernier recueil est fait en 1990 soit 17 ans de recul.

- L'enquête PCS-1978 inclue 728 patients (T1-4, Nx, M0) traités en 1978 pour un cancer de prostate aux Etats-Unis. Le dernier recueil est fait en 1990 soit 12 ans de recul.

Les auteurs soulignent la grande hétérogénéité (tous âges, hétérogénéité des techniques d'irradiation...) qui caractérise les populations de ces enquêtes nationales. De plus, le statut ganglionnaire n'est pas connu.

- L'essai RTOG 7706 ²⁸³ consistait en une randomisation de patients (T1b-2, N0, M0) entre irradiation prostatique seule et irradiation pelvienne suivie d'un boost sur la prostate. Le but était d'évaluer le bénéfice d'une irradiation pelvienne pour ces tumeurs. Hanks étudie les résultats en survie du sous-groupe T1b, N0, M0 (84 patients).
- L'essai RTOG 7506 ²⁸⁹ cherchait à évaluer le bénéfice d'une irradiation pelvienne étendue en région péri-aortique chez des patients T1b-2, N1, M0 et des patients T3-4, N0 ou N1, M0. La randomisation se faisait, pour l'ensemble de cette population, entre une radiothérapie pelvienne suivie d'un boost sur la prostate et une radiothérapie pelvienne étendue en péri-aortique suivie d'un boost sur la prostate. Hanks étudie les résultats en survie du sous-groupe T3-4, N0 ou N1, M0 (503 patients).

La rigueur de ces études prospectives rend leur résultats plus puissants.

Les résultats par stades sont exposés ci-dessous. La réalité du contrôle local à long terme des tumeurs T1-2 par la radiothérapie externe à dose conventionnelle semble démontrée.

Résultats actuariels de la radiothérapie conventionnelle selon Hanks ³²⁵

	5 ans			10 ans		
	SG	CL	SSR	SG	CL	SSR
T1						
PCS-1973	84	96	76	54	96	53
PCS-1978	85	92	74	63	85	52
RTOG 7706	86	-	-	64	-	-
T2						
PCS-1973	74	83	56	43	71	27
PCS-1978	75	80	53	46	71	34
T3						
PCS-1973	56	70	38	32	65	26
PCS-1978	66	72	45	33	58	14
RTOG 7506	70	-	-	38	-	-

SG = Survie Globale / CL = Contrôle Local / SSR = Survie Sans Récidive

Si l'on étudie des populations traitées plus récemment et ayant bénéficié d'une surveillance du PSA, les résultats sont sensiblement plus faibles. Ceci est mis en évidence et expliqué par Zagars et al ³²⁶. Les auteurs ont analysé de façon rétrospective le devenir de 2 cohortes de patients traités au MDACC (Texas).

La première série (série pré-PSA) comprend 648 patients de stades T1-4, pN- (lymphadénectomie négative) ou pNx (pas de lymphadénectomie mais cliniquement et radiologiquement N0), M0. Tous ont été traités par radiothérapie externe exclusive (pas d'hormonothérapie) entre 1966 et 1988. L'irradiation était conventionnelle aux doses de 60 à 71 Gy. Le suivi moyen est de 7 ans (médiane 6.5 ans).

La deuxième série (série PSA) comprend 707 patients de stades T1-4, pN- ou pNx, M0. Tous ont été traités par radiothérapie externe exclusive (pas d'hormonothérapie) entre 1987 et 1993. Tous ont bénéficié d'une évaluation du PSA préthérapeutique et d'une surveillance biologique après traitement. L'irradiation était, pour la grande majorité, conventionnelle aux doses de 60 à 70 Gy. Seulement 33 patients (5%) ont reçu une

irradiation conformationnelle avec escalade de dose (74-78 Gy) la dernière année. Le suivi moyen est de 2.7 ans (médiane 2.6 ans).

La récurrence biologique était définie par l'augmentation de deux (ou plus) dosages consécutifs du PSA ou sur un seul dosage si le PSA augmentait de 1 ng/ml ou était multiplié par un facteur 1.5.

Quelque soit la série considérée, les récurrences locales ont toutes été confirmées par biopsie.

Les résultats actuariels à 5 ans en fonction du stade et en fonction du grade de Gleason sont présentés, pour chacune des séries, dans le tableau ci-dessous.

	Actuariel à 5 ans (%)							
	CL		CM		SSR clin.		SSR biol.	
	Pré-PSA	PSA	Pré-PSA	PSA	Pré-PSA	PSA	Pré-PSA	PSA
Stades								
T1-2	92	73	92	99	85	72	-	74
T3-4	84	65	66	86	58	59	-	53
Gleason								
2-6	91	74	85	96	78	73	-	70
7-10	77	58	50	91	41	50	-	54

CL = Contrôle Local / CM = Contrôle Métastatique / SSR clin. = Survie Sans Récidive clinique
SSR biol. = Survie Sans Récidive biologique

On constate une inversion dans le mode de récurrence observé entre les deux séries. Pour la « série pré-PSA », les récurrences cliniques sont essentiellement le fait de métastases (74%), moins souvent de récurrences locales (43%). Pour la « série PSA », les récurrences cliniques comprennent 82% de récurrences locales et seulement 26% de récurrences métastatiques.

La différence de contrôle local observée s'explique par le fait que dans la « série pré-PSA », les récurrences locales sont basées sur une détection clinique (toucher rectal) suivie d'une confirmation biopsique, alors que dans la « série PSA », 90% des récurrences locales ont été détectées sur des biopsies réalisées pour réascension du PSA avec toucher rectal normal. La surveillance du PSA a permis une précocité dans la découverte des récurrences locales.

Le plus faible taux de métastases observé dans la « série PSA » est plus difficile à expliquer. Après analyse, il ne semble pas que l'hormonothérapie ait été introduite de façon plus précoce dans la « série PSA » et cette hypothèse ne peut donc pas servir d'explication. Soulignons toutefois que le suivi moyen est nettement inférieur dans la série la plus récente.

Dans cette étude, les récurrences détectées sur une réascension du PSA sont à 80% locales et seulement 28% métastatiques. Globalement, la précocité de détection des récurrences (locales surtout) grâce à la surveillance du PSA explique les plus faibles taux de survie sans récurrence clinique observés dans la « série PSA ».

La SSR biologique dans la « série PSA » est inférieure à la SSR clinique observée dans la « série pré-PSA ». Or, on sait que la récurrence clinique survient 2 à 5 ans après la récurrence biologique^{240,298,306}. Il existe, dans la « série PSA », une réserve de patients qui ont récidivé biologiquement mais pas encore cliniquement et qui dans les années à venir vont développer une récurrence clinique aggravant ainsi les chiffres de SSR clinique pour cette série.

Au total, la SSR après radiothérapie externe est très inférieure à ce que laissent apparaître les résultats exprimés en SSR clinique en dehors de toute surveillance biologique.

Une autre étude menée par Zietman et al.³²⁷ confirme cette constatation. Les auteurs ont étudié rétrospectivement les résultats thérapeutiques de 1044 patients porteurs de cancers prostatiques classés T1-4, Nx (pas de lymphadénectomie mais cliniquement et radiologiquement N0), M0. Tous ont été traités par radiothérapie conventionnelle, exclusive (pas d'hormonothérapie), entre 1977 et 1991. En cas d'irradiation pelvienne, la dose est de 50.4 Gy (1.8 Gy / séance) aux aires ganglionnaires. La dose à la prostate est de 68.4 Gy. Le suivi médian est de 49 mois.

L'échec thérapeutique est étudié selon différents critères :

- ✓ *Critère clinique* : récurrence locale ou métastatique évidente cliniquement (examen clinique et symptomatologie) ou radiologiquement. La confirmation biopsique de la récurrence locale n'est pas requise.
- ✓ *Critère biologique large* : échec à obtenir ou maintenir un PSA ≤ 4 ng/ml deux ans ou plus après la fin du traitement.
- ✓ *Critère biologique strict* : échec à obtenir ou maintenir un PSA ≤ 1 ng/ml deux ans ou plus après la fin du traitement, ou toute augmentation du PSA sur deux dosages successifs même si la valeur du PSA reste ≤ 1 ng/ml.

Les résultats publiés sont les suivants :

Résultats actuariels à 10 ans (%) de la radiothérapie conventionnelle selon Zietman³²⁷

	CL	SSR clinique	SSR biologique (critère large)	SSR biologique (critère strict)
T1-2	87	65	52	40
T3-4	72	-	-	18

CL = Contrôle Local / SSR = Survie Sans Récidive

Les auteurs font également une étude comparative des courbes de « survie sans métastases à distance » et de « survie spécifique » entre les T1-2 issus de cet article et une autre série de T1-2, Nx, M0 qui n'ont bénéficié que d'une simple surveillance sans traitement spécifique et dont les résultats ont été édités par Chodak⁶³ (voir paragraphe « Evolution des cancers non traités »). La radiothérapie conventionnelle apporte un bénéfice en survie sans métastase et en survie spécifique uniquement pour les tumeurs peu différenciées (grade de Gleason 4-5).

Au total, les auteurs concluent que, bien que décevants, les résultats biologiques ne doivent pas faire oublier les bénéfices cliniques de la radiothérapie externe notamment pour les tumeurs T1-2 (bon contrôle local à 10 ans, bénéfice en survie sans métastase et en survie spécifique par rapport à la surveillance pour les hauts grades). La plupart des cancers de la prostate surviennent chez des hommes de plus de 60 ans pour lesquels un contrôle local et l'absence de symptomatologie pendant une décennie sont l'équivalent d'une « guérison ». Ces arguments sont moins valables pour une population plus jeune qui pourrait vivre suffisamment longtemps pour développer une récurrence clinique. Cette population devrait bénéficier d'une thérapeutique plus agressive.

Rappelons que l'ensemble de ces résultats sont ceux d'une irradiation à doses conventionnelles et en technique conventionnelle.

L'association américaine de radiothérapie (ASTRO) a fait réaliser, par une unité indépendante de biostatistiques, une analyse des données de radiothérapie externe exclusive des principaux centres de radiothérapie américains³²⁸. Six institutions ont accepté de mettre à jour leurs données et de rapporter leurs résultats de façon homogène,

permettant de « pooler » l'ensemble des données pour l'analyse. La définition de la récurrence biologique est celle de l'ASTRO. Entre 1988 et 1995, 1765 patients porteurs d'un adénocarcinome T1b, T1c, ou T2, Nx (absence d'évaluation chirurgicale), M0, traités par radiothérapie externe exclusive (sans hormonothérapie associée), avec un suivi minimal de 2 ans et ayant eu une évaluation par dosage du PSA (initial et en cours de surveillance) ont été inclus. L'avantage de ce travail est d'apporter des informations plus précises que la simple classification par stades, car il tient compte des facteurs pronostiques classiquement utilisés pour la décision thérapeutique. Ces résultats sont limités par le caractère rétrospectif de l'étude et par le suivi relativement court (5 ans). Il faut également souligner que la plupart de ces patients ont été traités avec des techniques modernes d'irradiation, telles que la radiothérapie conformationnelle, et les résultats ne sont pas extrapolables à une population traitée par méthode conventionnelle.

	SSR biol. actuarielle [intervalle de confiance à 95%]		
	Gleason 2-4	Gleason 5-6	Gleason 7-10
T1b et T1c (413 patients)			
PSAi < 10	81 [72-91]	86 [78-95]	79 [66-95]
PSAi entre 10 et 20	76 [60-97]	80 [65-98]	83 [67-100]
PSAi ≥ 20	34 [15-74]	53 [38-75]	26 [12-56]
T2 (1 194 patients)			
PSAi < 10	89 [83-95]	81 [75-88]	69 [59-81]
PSAi entre 10 et 20	66 [53-81]	70 [62-78]	53 [41-69]
PSAi ≥ 20	44 [30-66]	49 [39-61]	28 [20-39]

SSR biol = Survie Sans Récurrence biologique / PSAi = PSA initial



Au total, l'analyse de la littérature concernant l'efficacité de la radiothérapie externe à dose conventionnelle montre des résultats hétérogènes et incomplets. Ceci est dû à l'absence de critères communs de stadification et d'évaluation, à une grande hétérogénéité des techniques de radiothérapie et des méthodes de surveillance et à l'absence de suivi prospectif de cohortes de grande taille.

4.4.2.3. Toxicité de la radiothérapie conventionnelle :

Les complications de la radiothérapie du cancer prostatique touchent le rectum, la vessie, l'urètre, l'intestin grêle et la fonction sexuelle. Leur évaluation est primordiale dans une affection où il est difficile de démontrer le bénéfice relatif d'une thérapeutique curative par rapport à une autre. Toutefois, la comparaison des différentes séries, dans la littérature, est rendue très difficile à cause des différences de définition des types de toxicités observées, des différences dans les systèmes de grading utilisés, par la prise en compte ou non des symptômes cliniques préexistants avant traitement et par la prise en compte ou non de la réversibilité (spontanée ou sous traitement) d'une partie des complications observées (recueil d'une incidence cumulée de toutes les toxicités ou recueil uniquement des symptômes persistants).

Pour le RTOG, la toxicité aiguë correspond aux symptômes apparus pendant le traitement ou dans les 3 mois qui le suivent. La toxicité tardive correspond à une symptomatologie qui persiste au delà de 3 mois après la fin du traitement ou qui débute 3 mois après la fin du traitement. La toxicité tardive peut se diviser en toxicité irréversible et toxicité transitoire.

Le grading RTOG des complications aiguës et chroniques est donné en annexe.



La littérature met en évidence l'excellente tolérance aiguë et chronique de la radiothérapie externe à dose conventionnelle. Néanmoins, la toxicité semble se majorer lorsque la dose dépasse 70 Gy. L'escalade de dose devra faire appel à des techniques permettant une meilleure épargne des tissus sains.

Pipelich et al.²⁰⁸ ont repris, de façon rétrospective, l'évaluation de la toxicité chronique de 526 patients, issus de l'essai RTOG 75-06. Cet essai clinique randomisait des malades, porteurs d'un cancer de prostate localement avancé (stade A2-B, N1 ou stades C, N0 ou N1) mais non métastatique, entre une irradiation pelvienne + boost sur la prostate et une irradiation périaortique + pelvienne + boost sur la prostate (voir chapitre « Faut-il irradier les aires ganglionnaires ? »). L'irradiation était faite par technique conventionnelle. La dose délivrée au pelvis et en périaortique variait de 40 à 50 Gy (quelques irradiations > 50 Gy). La dose délivrée à la prostate variait de 65 à 72 Gy. Le suivi médian est 5 ans.

Les complications recueillies dans cette étude sont les complications chroniques survenues après la fin de l'irradiation (délai ?). Les complications aiguës survenues en cours d'irradiation n'ont pas été comptabilisées, sauf si elles persistaient un mois après la fin du traitement ou si elles étaient sévères (grade ≥ 3).

Les principales toxicités rencontrées dans cette étude sont la diarrhée, la rectite, la cystite, l'hématurie et les rectorragies. Au total, 43% des patients n'ont présenté aucune toxicité, 48% ont présenté une complication de grade 1-2 contre seulement 9% qui ont présenté une complication de grade 3-4. Seuls 2 patients (<1%) ont présenté une complication létale (1 rectorragie, 1 occlusion).

Il n'apparaît pas de relation significative entre les différentes toxicités et la taille des champs (irradiation ou non de la région périaortique), ni la dose au pelvis (40 à 50 Gy et plus). Par contre, une dose à la prostate > 70 Gy s'accompagne d'une majoration de la toxicité digestive sous la forme de diarrhées (pas de majoration des autres toxicités digestives, ni des toxicités urinaires).

Le même auteur²⁰⁷ a proposé un travail équivalent à partir d'une population de 453 patients issus d'un autre essai du RTOG (RTOG 77-06). Les patients porteurs d'un cancer localisé de stade A2-B, N0, M0 étaient randomisés entre une irradiation pelvienne suivie d'un boost sur la prostate et une irradiation prostatique seule. L'irradiation s'est faite en technique conventionnelle. La dose délivrée au pelvis variait de 45 à 50 Gy. La dose délivrée à la prostate variait de 65 à 72 Gy.

Au total, 38% des patients n'ont présenté aucune toxicité, 52% ont présenté une complication de grade 1-2 contre seulement 10% qui ont présenté une complication de grade 3-4. Aucune complication létale n'a été observée.

Il n'apparaît pas de relation significative entre les différentes toxicités et la taille des champs (irradiation pelvienne ou non), ni la dose au pelvis (45-50 Gy). Par contre, une dose à la prostate > 70 Gy s'accompagne d'une majoration significative de la toxicité

digestive sous la forme de rectorragies (pas de majoration des autres toxicités digestives, ni des toxicités urinaires).

Quelques années plus tard, Lawton et al.³¹³ ont fusionné les populations de ces deux essais du RTOG (1020 patients au total) pour analyser, avec plus de recul (suivi minimum de 7 ans), la probabilité de survenue de complications chroniques de grade ≥ 3 (grading RTOG). Les résultats sont les suivants, confirmant l'excellente tolérance, au long cours, de la radiothérapie conventionnelle.

Séquelles urinaires (%)			Séquelles digestives (%)		
	Grades 3 et 4	Grade 5		Grades 3 et 4	Grade 5
Cystite	2.6	0	Diarrhée	0.4	0
Hématurie	3.1	0	Rectite	1.6	0
Sténose urétrale	4.6	0	Sténose rectale / annale	0.4	0
Rétraction vésicale*	0.7	0	Rectorragies / ulcères rectaux	1.6	0.1
Total	7.7	0	Occlusion / Perforation	0.5	0.1
			Total	3.1	0.2

* Capacité vésicale < 100 cc

Une analyse multivariée a été réalisée à la recherche des facteurs prédictifs de complications tardives de grade ≥ 3 . Seule la dose > 70 Gy est statistiquement corrélée aux complications urinaires sévères. Aucun facteur n'est prédictif de toxicité rectale sévère dans cette étude.

Douchez et al.²⁰⁹, dans une étude ancienne rétrospective multicentrique, ont analysé les toxicités aiguës per-thérapeutiques et les toxicités chroniques séquellaires sur un grand nombre de patients (597), porteurs d'un cancer de la prostate localisé non métastatique, traités par radiothérapie externe. L'irradiation s'est faite en technique conventionnelle. Le volume cible a concerné la région prostatique (dose moyenne 65-66 Gy) $\pm$ le pelvis (dose moyenne 47 Gy) $\pm$ la région lomboaortique (dose moyenne 45 Gy).

La toxicité aiguë, tous grades confondus, a concerné 73.4% des patients. Elle apparaît dès la troisième semaine de traitement. Majoritairement, les patients (64%) ont présenté une toxicité aiguë de grade 1 (ne justifiant que d'un traitement symptomatique sans arrêt de la radiothérapie), alors que seulement 8.7% ont présenté une toxicité aiguë de grade 2 (nécessitant un arrêt momentané de l'irradiation) et 0.5% une toxicité aiguë de grade 3 (arrêt définitif de l'irradiation). La toxicité aiguë urinaire affecte 41% des patients (elle est plus fréquente pour des doses au pelvis dépassant 50 Gy), la toxicité intestinale aiguë touche 28% des patients (elle est plus fréquente pour des doses au pelvis dépassant 45 Gy), et la toxicité rectale aiguë affecte 23% des patients.

La toxicité chronique, tous grades confondus, a concerné 37% des patients. Majoritairement, les patients (33.3%) ont présenté une toxicité aiguë de faible grade 1-2 (prise en charge médicale simple $\pm$ hospitalisation pour bilan mais pas de traitement chirurgical), alors que seulement 2.7% ont présenté une séquelle de grade 3 (prise en charge chirurgicale) et 0.7% une séquelle de grade 4 (létale).

Les complications chroniques rencontrées sont les suivantes :

- La rectite est la séquelle la plus fréquente touchant 15% des patients. Elle apparaît avec un délai moyen de 15 mois. La dose délivrée à la prostate n'est pas corrélée, dans cette étude sans escalade de dose, à la fréquence ni à la sévérité des rectites.

- La cystite survient chez 11.8% des patients, avec un délai moyen de 21 mois. Sa fréquence et sa sévérité sont majorées en cas de résection endoscopique, d'adénectomie ou d'irradiation pelvienne.
- Les sténoses urétrales touchent 11% des patients avec un délai moyen de 21 mois.
- L'incontinence urinaire touche 9.5% des patients avec un délai moyen de 21 mois. Sa fréquence est majorée en cas de résection ou d'adénectomie.
- Les entérites affectent 6% des patients, avec un délai moyen de 11 mois. Leur fréquence est augmentée en cas de dose au pelvis > 50 Gy.
- Les oedèmes des membres inférieurs et/ou des organes génitaux touchent 3% des patients, avec un délai moyen de 14 mois. Leur fréquence et leur sévérité sont augmentées en cas de lymphadénectomie.
- L'impuissance n'a pas été évaluée dans cette étude.
- Les rectorragies et l'hématurie n'ont pas été étudiées individuellement (incluses dans rectites et cystites).

Perez et al.³²⁹ proposent une étude rétrospective des complications chroniques chez 738 patients traités par radiothérapie exclusive en technique conventionnelle. Certains patients ont reçu une irradiation pelvienne (40-45 Gy) suivie d'un boost sur la prostate par un champ antérieur progressivement décroissant ou par arc-thérapie. D'autres patients n'ont été irradiés que sur la prostate avec la même technique. La dose au point ICRU variait de 62 à 71 Gy selon le stade clinique. Le suivi médian est long (6.5 ans). Seules les complications chroniques significatives ont été prises en compte soit les grades 2 (modérées), grades 3 (sévères) et grades 4 (létales).

Un seul patient (1/738) a présenté une toxicité létale (iléite compliquée d'une péritonite). La majorité des complications de grade 2-3 sont survenues entre 2 et 5 ans. Leur taux est faible. L'incidence cumulée à 10 ans des toxicités digestives est de 8% pour les grades 2 et 3% pour les grades 3. L'incidence cumulée à 10 ans des toxicités urinaires est de 9% pour les grades 2 et 3% pour les grades 3.

Les complications digestives de grade 2 les plus fréquentes sont la rectite (souvent associée des rectorragies), l'entérite (avec diarrhée persistante) et les fibroses ou sténoses recto-anales.

Les complications urinaires de grade 2 les plus fréquentes sont la sténose urétrale et la cystite (parfois associée à une hématurie).

La survenue des sténoses urétrales et des incontinences semble un peu plus fréquente chez les patients présentant un antécédent de résection trans-urétrale mais sans atteindre le seuil de significativité statistique.

Il existe une relation significative entre l'irradiation pelvienne et la survenue des complications rectosigmoïdiennes (l'incidence à 10 ans des complications rectosigmoïdiennes de grade 2-3 est de 10% en cas d'irradiation pelvienne versus 3% en son absence avec $p=0.04$).

Les auteurs ne retrouvent pas de corrélation entre la toxicité et la dose, dans le cadre de ces irradiations à dose standard.

Shipley et al.²²⁷ ont proposé une revue de la littérature traitant des complications de la radiothérapie externe conventionnelle des cancers de la prostate.

Une première revue de la littérature a permis de recenser 2611 patients, tous stades, traités par technique conventionnelle. L'irradiation concernait la prostate et les vésicules (60-70 Gy) ± le pelvis (40-50 Gy). Toutes les séries ont un suivi long. Certaines sont uni-institutionnelles, d'autres multi-institutionnelles.

Il apparaît que les complications chroniques sévères sont rares avec 1.9% de séquelles de grade 4 (grading RTOG) et 0.2% de grade 5 (grading RTOG).

Les auteurs donnent les résultats concernant l'incontinence. Cette complication est rare (0.9%) et semble être corrélée à la réalisation préalable d'une résection transurétrale.

Références	Année	Séquelles Grade 4 (%)	Séquelles Grade 5 (%)	Taux d'incontinence (%)
Pilepich ³³⁰	67-78	1.9	0.4	1.5
Lawton ³³¹	76-83	1.8	0.2	1
Bagshaw	56-85	2.4	0.3	1
Shipley ³³²	80-81	0.8	0	0
Greskovich ³³³	84-88	0	0	0
Total		1.9	0.2	0.9

Les séquelles légères à moyennes (grade 2-3) ne sont pas rares, mais les auteurs soulignent leur réversibilité habituelle avec le temps ou grâce à des traitements simples.

Le taux d'impuissance est également étudié à partir de plusieurs séries. Les résultats sont assez hétérogènes. Les patients non impuissants avant traitement conservent une érection correcte dans 30% à 60% des cas.

Références	Nbre patients	Maintient d'une érection (%)
Bagshaw ²²⁸	434	60
Perez ²²⁹	210	61
RTOG	52	33
Banker ²³⁰	49	59
Zinreich ²³¹	10	30

Une deuxième revue de la littérature est réalisée, concernant plus spécifiquement les complications chroniques après irradiation d'un cancer prostatique localisé stade T1-2. Au total, 331 patients sont recensés à travers 3 séries dont 2 centres individuels ^{332,333} et 1 groupe multicentrique du RTOG ³¹⁶. L'irradiation était conventionnelle et concernait la prostate et les vésicules (64-68 Gy) ± le pelvis (50 Gy). Le suivi médian est 7.3 ans.

Aucun patient n'a présenté de complication de grade 4 ou 5.

L'incidence (moyenne sur les 3 séries) des complications de grade 2-3 est listée dans le tableau ci-dessous. Les chiffres sont remarquablement bas.

Complications de grade 2-3 (Grading RTOG)

Incontinence	0.4 %
Impuissance	63 %
Diarrhée	3.6 %
Sténose urétrale	5.4 % (1.2 % persistantes)
Hématurie	5.1 % (0.9 % persistantes)
Rectorragies	5.4 % (0.6 % persistantes)

Talcott et al. ²³² ont évalué de façon prospective et rigoureuse la toxicité chez des patients traités pour cancer localisé de la prostate soit par chirurgie, soit par radiothérapie. Le choix de la thérapeutique appartenait au malade. Les modalités du traitement radiothérapique ne sont malheureusement pas précisées (mode conventionnel ou conformationnel ? Dose ?

Irradiation des aires ganglionnaires ?). Les complications ont été évaluées à 3 et 12 mois pour en étudier la réversibilité. Les résultats sont donnés en termes de fréquence mais pas d'intensité (pas de grading).

La comparaison est faite entre les deux modes de traitement.

La symptomatologie digestive semble plus fréquente avec la radiothérapie. Les impériosités mictionnelles diurnes (pouvant correspondre aussi bien à une irritation vésicale qu'à un obstacle à l'écoulement urinaire) se rencontrent avec les deux thérapeutiques. L'incontinence urinaire est nettement plus fréquente en cas de prostatectomie radicale. Les rectites et les rectorragies ne sont pas étudiées dans cette étude comparative entre chirurgie et prostatectomie.

Fréquences en %	Avant traitement	A 3 mois	A 12 mois
Diarrhées			
Chirurgie	3	5	6
Radiothérapie	2	16	12
Crampes abdominales			
Chirurgie	6	3	1
Radiothérapie	4	6	7
Impériosités mictionnelles			
Chirurgie	19	23	19
Radiothérapie	12	26	10
Incontinence (fuites)			
Chirurgie	2	24	11
Radiothérapie	1	2	2

Les troubles sexuels (impuissance complète ou érections insuffisantes), chez les patients présentant des érections normales avant traitement, sont plus fréquents en cas de chirurgie que de radiothérapie. Remarquons, par ailleurs, que la qualité des érections avant traitement est moins bonne dans le groupe des patients traités par radiothérapie, ce qui s'explique, en partie, par la différence d'âge entre les deux groupes, les patients traités par chirurgie étant globalement plus jeunes.

Fréquence en %	Avant traitement	A 3 mois	A 12 mois
Absence d'érection sur les 4 dernières semaines			
Chirurgie	0	80	69
Radiothérapie	0	13	24
Erections possibles mais ne permettant pas des rapports satisfaisants			
Chirurgie	23	95	91
Radiothérapie	33	48	61

Borghede et al.²¹⁰ proposent une étude prospective des complications chroniques chez 184 patients porteurs d'un cancer de prostate stade T1-4, N0 (scanner ou lymphadénectomie), M0 traités par radiothérapie conventionnelle sur la loge prostatique $\pm$ les vésicules (60-72 Gy ; médiane 70 Gy) $\pm$ le pelvis (50 Gy). L'irradiation ganglionnaire a été réalisée pour la quasi totalité des patients, malgré leur statut N0, puis arrêtée sur la fin de l'étude, en raison d'un changement de politique. Seules les complications chroniques ont été évaluées, de façon prospective, pendant les consultations de

surveillance. La symptomatologie avait été évaluée avant traitement, pour ne tenir compte que des symptômes induits par la thérapeutique.

Le grading du RTOG a été utilisé pour les symptômes suivants : diarrhée, rectite, hématurie, sténose urétrale. Les symptômes propres à l'atteinte du canal anal ont été également recensés (hémorroïdes, fistules, fibrose). Par ailleurs, la notion de cystite a été remplacée par l'évaluation de la fréquence des mictions nocturnes, l'incontinence se voit attribuer un système de grading propre, et l'impuissance est définie comme l'impossibilité d'avoir des érections de qualité suffisante pour permettre une pénétration vaginale.

Grading des mictions nocturnes et de l'incontinence selon Borghede ²¹⁰

	Mictions nocturnes	Incontinence
Grade 0	0-1	Continent
Grade 1	2-3	Protections inconstantes
Grade 2	4-5	Protections constantes
Grade 3	≥ 6	Couches
Grade 4	Sonde	Chirurgie de dérivation ou sonde en permanence

Au total, toutes toxicités confondues, 37% des patients n'ont présenté aucune toxicité.

La majorité des toxicités observées (53% des patients) sont de grade 1-2, alors que seulement 7% des patients ont présenté une toxicité de grade 3, et 2.7% une toxicité de grade 4. Aucune toxicité létale n'a été observée.

Concernant la toxicité gastro-intestinale :

Au total, une symptomatologie gastro-intestinale a été observée chez 44% des patients dont la majorité sont de grade 1-2 (42% grade 1-2 ; 1% grade 3 ; 1% grade 4) survenant principalement dans les 2 premières années. A peu près la moitié de ces symptômes ont été réversibles.

La fréquence par symptômes est la suivante :

	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Diarrhée	37 %	0.5 %	0 %
Rectite	7 %	0.5 %	1 % (colostomie)
Canal anal	14 %	0.5 %	0.5 % (colostomie)

La dose totale à la prostate est retrouvée comme facteur prédictif de toxicité gastro-intestinale (majoration du risque de 16% pour chaque Gray supplémentaire).

Concernant la toxicité urinaire :

Au total, une symptomatologie urinaire a été observée chez 31% des patients principalement de grade 1-2 (23% grade 1-2 ; 7% grade 3 ; 0.5% grade 4).

Les mictions nocturnes existaient fréquemment avant traitement. Une majoration de leur fréquence a été observée chez 7% des patients (5% grade 1-2 ; 0.5% grade 3 ; 1.5% grade 4). Cette symptomatologie apparaît précocement (6-12 mois) et est d'une grande réversibilité. L'existence de mictions nocturnes avant traitement est un facteur pronostique de leur aggravation après traitement.

L'incontinence s'est développée plus tardivement et plus progressivement (augmentation progressive de la fréquence entre 1.5 et 3 ans après traitement). Cette symptomatologie a été observée chez 7.5% des patients avec un grade 1-2 et seulement 2% avec un grade 3-4 (de plus, ces incontinenances sévères existaient avant traitement). Les incontinenances sont peu réversibles.

Un dysurie nécessitant une résection transurétrale (grade 3) a été observée chez 4% des patients (0.5% des patients ont présenté une récurrence locale, 1.5% des patients ont présenté une sténose urétrale, les 2% restant sont d'origine non précisée).

Une hématurie de grade 1 a été observée chez 9% des patients. Elles sont quasi toutes réversibles.

Concernant l'impuissance :

L'impuissance existait avant traitement chez 27% des patients. Après exclusion des patients ayant reçu une hormonothérapie pour récurrence, une impuissance acquise n'est observée que chez 7% des patients, dont plus de la moitié est réversible.

Dans leur conclusion, les auteurs soulignent le caractère peu toxique de la radiothérapie externe. Ils proposent une revue de la littérature pour comparaison avec leurs résultats.

La relation entre la dose totale à la prostate et le taux de complications gastro-intestinales est confirmée par de nombreux autres auteurs²¹¹⁻²¹⁵, ainsi que la relation entre le volume irradié et le taux de complications gastro-intestinales^{211,329,334}. La fréquence des sténoses urétrales observée dans la littérature (3.7 à 7.8%) est supérieure à celle observée dans cette étude^{330,335,336}. Enfin, la fréquence de l'impuissance post-radiothérapie est extrêmement variable (20% à 86%) dans la littérature^{230,231,337-340}, du fait du caractère rétrospectif de la plupart des séries et des différences de définition.

Smit et al.²¹⁵ soulignent le rôle limitant de la dose maximale reçue par la paroi antérieure du rectum en radiothérapie conventionnelle. Ils proposent une analyse rétrospective de l'incidence des rectites radiques chez 154 patients de stade T1-4, N0 (N1 pour 4 patients), M0 traités par radiothérapie externe. L'irradiation a concerné la prostate et les vésicules mais pas les aires ganglionnaires pelviennes. La dose moyenne (dose prescrite sur l'isodose 95% voir 90%) est de 74 Gy (65-81 Gy). L'irradiation s'est faite en technique conventionnelle (pas de Beam Eye View pour conformation des limites de champs). Les volumes d'intérêt ont été contourés sur les différents coupes scannographiques, et l'ensemble de ces contours a été sommé sur le plan médian passant par le PC. Les isodoses sont étudiées sur ce même plan. La dose est alors mesurée à la paroi antérieure et à la paroi postérieure de rectum. S'agissant d'une sommation de contours, la dose relevée à la paroi antérieure sur le plan médian est, en fait, la dose maximale reçue par le rectum et la dose relevée au niveau de la paroi postérieure est la dose minimale reçue par le rectum. La technique non conformationnelle de cette escalade de dose, ainsi que le mode de prescription de la dose, sur une isodose d'enveloppe parfois basse (90%), conduisent à des doses élevées à la paroi antérieure du rectum, proches de la dose prescrite (moyenne 73 Gy). Ceci explique certainement le taux relativement important de complications rectales tardives observées dans cette série, avec un total de 41% de rectites se répartissant en 21% légères, 16% moyennes (traitement médical) et 4% sévères (traitement chirurgical). Les auteurs soulignent la forte corrélation qui existe entre la survenue de complications rectales tardives et la dose maximale reçue par la paroi antérieure. Ainsi, en analyse multivariée, la dose maximale rectale (≤ 75 Gy versus > 75 Gy) est le facteur prédictif de rectite radique le plus puissant (un antécédent de pathologie ou de chirurgie rectale est un autre facteur retrouvé). Le taux actuariel à 2 ans de rectite radique moyennes à sévère est de 20% pour une dose ≤ 75 Gy versus 60% pour une dose > 75 Gy. Il n'a pas été retrouvé de relation significative avec la dose minimale reçue à la paroi postérieure.

4.4.3. Apports de la radiothérapie conformationnelle :

L'objectif d'une démarche conformationnelle est la couverture optimale du volume cible associée à une épargne maximale des tissus sains.

Un premier bénéfice attendu est la réduction des toxicités aiguës et tardives liée à une meilleure épargne des tissus sains, la dose apportée au volume cible étant inchangée.

Un autre objectif peut être l'augmentation de la dose au volume cible (en espérant un effet-dose en terme de contrôle local), la toxicité n'étant pas majorée. C'est l'escalade de dose. Le bénéfice attendu d'une amélioration du contrôle local dans le cancer de la prostate a été discuté dans le chapitre « Le rôle du contrôle local ».

Dans un cas comme dans l'autre, la radiothérapie conformationnelle doit améliorer l'index thérapeutique (efficacité/toxicité) pour justifier son utilisation et son coût.

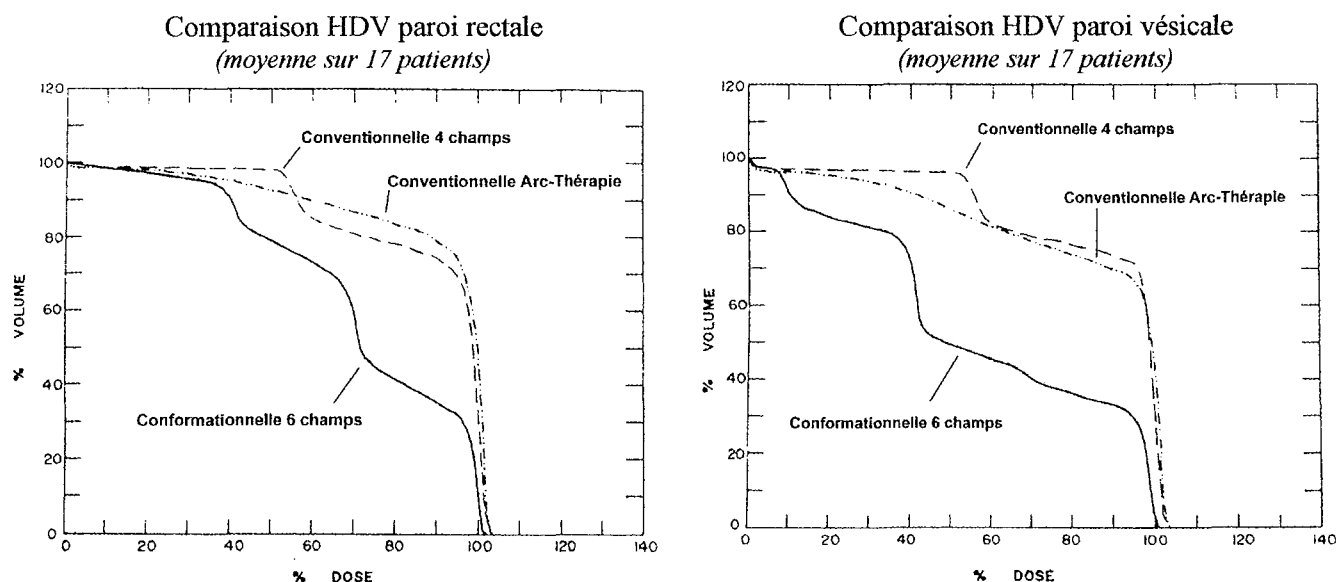
Il faut également garder à l'esprit le risque paradoxal lié à l'amélioration de la conformation des faisceaux : l'utilisation de marges trop réduites non adaptées aux mouvements internes et aux erreurs de repositionnement mais également la méconnaissance initiale d'une extension tumorale (extension extracapsulaire méconnue) peuvent conduire à une mauvaise couverture paradoxale du volume tumoral. C'est le risque de « geographic miss » qui pourrait se traduire par une diminution de l'efficacité thérapeutique. Il est donc capital de toujours associer la mesure de l'efficacité thérapeutique aux études de diminution de la toxicité.

4.4.3.1. Bénéfices dosimétriques de la radiothérapie conformationnelle et réduction de la toxicité :

Dés 1989, Ten Haken et al.²³⁸ ont souligné l'avantage dosimétrique de la technique conformationnelle. Les auteurs ont effectué une comparaison dosimétrique sur 17 patients entre 3 plans de traitement : un traitement conventionnel par 4 champs, un traitement conventionnel par arc-thérapie bilatérale et un traitement conformationnel. Le CTV comprend la prostate et les vésicules.

Il apparaît que les trois plans de traitement assurent une couverture satisfaisante et équivalente du PTV, dans le respect des contraintes d'homogénéité de dose imposées par le rapport ICRU (+7% -5%). Toutefois, le volume traité (volume englobé par l'isodose 95%) est plus important en technique conventionnelle qu'en technique conformationnelle. Le volume traité ne représente que 1.6 fois le volume du PTV pour la technique conformationnelle, contre 3.7 et 3.9 pour la radiothérapie conventionnelle et l'arc-thérapie respectivement.

L'étude des HDV de la paroi rectale et de la paroi vésicale montrent une différence importante en terme d'irradiation des tissus sains à moyennes et hautes doses.



Hanks et al.³⁴¹ proposent une étude rétrospective comparant la fréquence de survenue de complications aiguës de grade 2 (RTOG-EORTC) chez 247 patients traités par radiothérapie conformationnelle et 162 patients traités par radiothérapie conventionnelle. L'irradiation concernait la prostate $\pm$ les vésicules séminales $\pm$ le pelvis selon les facteurs pronostiques associés. La dose varie de 68 à 75 Gy, l'escalade de dose ayant concerné une partie des patients traités en mode conformationnel (dose médiane des conformationnelles = 71 Gy). En analyse univariée, la technique conformationnelle est significativement associée à une réduction du taux de complications aiguës de grade 2 (le taux de complications digestives et/ou urinaires aiguës de grade 2 est de 34% en technique conformationnelle versus 57% en technique conventionnelle avec $p < 0.00001$). En analyse multivariée, la technique d'irradiation (conformationnelle versus conventionnelle) est l'un des deux seuls facteurs significativement corrélé au taux de complications aiguës de grade 2 (l'autre facteur prédictif est l'irradiation pelvienne ou pas). Précédemment, dans la même équipe, Soffen^{179,342} avait montré que la radiothérapie conformationnelle avec contention personnalisée réduisait le volume rectal irradié à une dose donnée de 14% en moyenne.

Tait et al.³⁴³ ont proposé une étude prospective randomisée pour évaluer le bénéfice éventuel d'une démarche conformationnelle en termes de toxicité aiguë. Au total, 266 patients ont été randomisés entre une irradiation conventionnelle et une irradiation conformationnelle. Les localisations tumorales sont représentées principalement par des cancers de prostate et des cancers de vessie. La dose la plus souvent prescrite est de 64 Gy en fractionnement standard, toutefois, pour quelques patients, le traitement a été mené de façon hypofractionnée ou de façon accélérée.

Pour 74 patients, les auteurs ont mesuré le « volume d'intersection » ou « volume à haute dose » (zone d'intersection dans l'espace de tous les faisceaux). Ce travail a été réalisé pour chacun des patients dans l'hypothèse d'un traitement conventionnel et dans l'hypothèse d'un traitement conformationnel. Il apparaît une réduction significative du « volume à haute dose » avec l'utilisation du Beam's Eye View. Malgré cette réduction

du volume tissulaire irradié, les auteurs n'observent pas, sur l'ensemble des 266 patients, de différence entre les deux bras en terme de toxicité aiguë urinaire ou rectale. Ces résultats doivent être observés avec réserve compte tenu des conditions de réalisation de l'étude (différents sites tumoraux, différents fractionnements, balistique simple).

Faisant suite à l'étude de Tait, Dearnaley et al.²⁴⁶ proposent les résultats d'une étude prospective randomisée, plus spécifiquement orientée sur le cancer de la prostate, visant à évaluer les bénéfices d'une irradiation conformationnelle en termes de toxicité tardive (> 3 mois après la fin du traitement). Au total, 225 hommes, porteurs d'un cancer de la prostate stade T1-4, N0, M0 ont été inclus. Les patients ont été randomisés entre une irradiation conformationnelle et une irradiation conventionnelle.

La dose à l'isocentre était la même dans les deux bras (60-64 Gy).

La première constatation est que, toutes techniques confondues, le taux de complications sévères (grade RTOG ≥ 3) est faible (aucune complication létale n'a été observée) ne permettant pas de faire apparaître une différence significative entre les deux bras.

Le bénéfice de la radiothérapie conformationnelle apparaît pour des niveaux de sévérité moins importants (grade RTOG ≥ 1 ou 2) et seulement pour la toxicité rectale.

Le plus fréquent des effets secondaires digestifs observés, dans cette étude, est la rectite radique qui se manifeste essentiellement sous la forme d'une rectorragie. Il apparaît un bénéfice de la radiothérapie conformationnelle sur ce type de toxicité :

- ✓ Rectites radiques (ténésme ou glaires ou sang dans les selles)
 - grade ≥ 1 : 56% (conv.) versus 37% (conf.) $p=0.0004$
- ✓ En considérant les rectorragies isolément
 - grade ≥ 1 : 51% (conv.) versus 34% (conf.)
 - grade ≥ 2 : 12% (conv.) versus 3% (conf.)

En analyse actuarielle, la probabilité à 5 ans de ne jamais présenter de rectite radique est :

- grade ≥ 1 : 27% (conv.) versus 51% (conf.) $p=0.009$
- grade ≥ 2 : 82% (conv.) versus 92% (conf.) $p=0.002$

Par ailleurs, les auteurs n'observent pas de différence significative, entre les deux bras, en terme de contrôle local (évaluation clinique), de contrôle biologique et de survie globale.

Dearnaley en conclut que la technique conformationnelle, utilisée à dose conventionnelle, a permis une réduction de la toxicité tardive rectale sans entraîner d'altération de l'efficacité du traitement. Son essai randomisé constitue une base solide pour débiter des essais d'escalade de dose visant à améliorer le contrôle local.

Reprenant les résultats de l'étude de Dearnaley, Fenwick et al.²¹⁷ analysent la relation entre le volume de paroi rectale irradié et la survenue de complications rectales à type de rectorragies. Les auteurs ont calculé, pour 79 patients issus de la série de Dearnaley, les Histogrammes Dose-Surface (HDS) du rectum (répartition de la dose à la surface externe du rectum).

Cette étude confirme l'existence d'un effet volume sur la toxicité rectale. Le taux de rectorragies diminue de 1.1% pour toute diminution de 1% de la fraction de paroi rectale recevant une dose ≥ 57 Gy.

Koper et al.²⁴⁹ proposent les résultats d'un autre essai randomisé, visant à évaluer les bénéfices d'une approche conformationnelle en termes de réduction de la toxicité aiguë. Au total, 266 patients porteurs d'un cancer de prostate de stade T1-4, N0, M0 ont été traités par radiothérapie externe exclusive à la dose de 66 Gy (point ICRU). Aucun d'entre eux n'a reçu d'irradiation pelvienne première. Les patients ont été randomisés entre une

radiothérapie conventionnelle (4 champs) et une irradiation conformationnelle (3 champs ; CTV=prostate ± vésicules). Les modalités pratiques de cette irradiation conformationnelle sont précisées dans le chapitre « Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle ».

La radiothérapie conformationnelle n'a pas permis la réduction de la toxicité urinaire aiguë. En revanche, elle est à l'origine d'une réduction significative de la toxicité aiguë digestive de grade 2 (grading EORTC/RTOG), sachant par ailleurs qu'aucune toxicité de grade ≥ 3 n'a été observée dans aucun des deux bras. Ainsi, le taux de toxicité digestive de grade 2 passe de 32% à 19% ($p=0.02$). En fait, cette réduction n'est pas liée à une réduction de la toxicité rectale, mais à une réduction de la toxicité anale.

Perez et al.²⁴⁵ proposent une étude rétrospective non randomisée. Un total de 277 patients T1c-2, Nx, M0 ont été traités par radiothérapie conformationnelle (146) ou par radiothérapie conventionnelle avec arc-thérapie (131). La dose était ≤ 70 Gy pour la quasi totalité (130/131) des patients traités en technique conventionnelle ainsi que pour une grande partie (111/146) des conformationnelles. Toutefois, 41 patients traités en technique conformationnelle ont bénéficié d'une escalade de dose dans le cadre d'un essai prospectif de phase I (RTOG 9406), dont les résultats préliminaires ont été publiés par Michalsky²¹⁹ (cf chapitre « Escalade de dose au delà de 70 Gy par technique conformationnelle »).

L'irradiation a concerné la prostate ± les vésicules séminales. Certains patients ont reçu une irradiation pelvienne, en cas de facteurs de mauvais pronostique. Le suivi moyen pour l'ensemble des patients est de 3 ans.

Les auteurs ont pris 87 patients, dans chaque groupe, pour lesquels la dose prescrite au point ICRU était équivalente (à peu près 69 Gy en moyenne) et ont mesuré, pour chacun d'entre eux, la répartition des isodoses ainsi que les HDV. Il apparaît que la couverture du PTV est la même quelle que soit la technique, mais on observe une diminution significative, en radiothérapie conformationnelle, du volume de rectum et de vessie recevant une dose supérieure à 65 ou 70 Gy.

Comparaison dosimétrique (valeurs moyennes sur 87 patients)

	Rth conformationnelle (87)	Rth conventionnelle (87)
Dose point ICRU (Gy)	69.1 (± 2.6)	69.2 (± 2.6)
% de PTV recevant $\geq$ dose prescrite	92.9 (± 13.9)	92.9 (± 10.8)
% volume rectal recevant ≥ 65 Gy	33.7 (± 15)	62.7 (± 21)
% volume rectal recevant ≥ 70 Gy	8.5 (± 11.8)	28.8 (± 28.9)
% volume vésical recevant ≥ 65 Gy	22.3 (± 12.5)	50.5 (± 22.8)
% volume vésical recevant ≥ 70 Gy	6.3 (± 8.4)	19.4 (± 24.4)

Reprenant l'ensemble de la population (277), les auteurs observent une réduction significative des toxicités tardives rectales de grade modéré ou sévère (rectite, rectorragies) avec la radiothérapie conformationnelle (1.7% en conformationnelle versus 8% en conventionnelle). Cette différence n'est pas observée pour les toxicités tardives urinaires modérées ou sévères (cystites, sténoses urétrales). Aucun des deux groupes n'a présenté de toxicité tardive létale.

Les auteurs proposent également des résultats préliminaires en terme de survie sans récurrence biologique (SSR biol). Il apparaît un bénéfice significatif en faveur de l'irradiation conformationnelle (SSR biol à 5 ans = 91% pour les T1c et 96% pour les T2 en conformationnelle versus 53% et 58% respectivement en conventionnelle) malgré une faible proportion de patients traités en escalade de dose. Le bénéfice de la conformationnelle est d'ailleurs retrouvé pour le sous-groupe des patients traités à dose

conventionnelle (≤ 70 Gy). Ce résultat est intéressant car il suggère que la technique conformationnelle est capable, à elle seule, d'améliorer la survie sans récurrence biologique. En analyse multivariée, la technique conformationnelle et l'un des facteurs pronostiques de contrôle biologique les plus puissants dans cette étude.

Sandler et al.²¹⁸ proposent une étude rétrospective de la toxicité rectale tardive (grading RTOG) chez 721 patients (stades T1-4) traités par radiothérapie conformationnelle. L'irradiation a concerné la prostate $\pm$ les vésicules $\pm$ le pelvis selon les facteurs de risque associés. Certains patients ont été irradiés après prostatectomie. La dose médiane est de 68.4 Gy (extrêmes 59.4-80.4 Gy). L'escalade de dose n'a concerné que 13% des patients. Le suivi médian est de 20.4 mois. A nouveau, les résultats de la radiothérapie conformationnelle sont excellents en terme de toxicité rectale, malgré une escalade dose pour quelques patients. Au total, seulement 13% des patients ont présenté une complication tardive rectale. La grande majorité était modérée, de grade 1 ou 2 (11% des patients). Seulement 1.5% des patients ont présenté une toxicité rectale de grade 3 et 0.5% de grade 4. Aucune toxicité rectale de grade 5 (létale) n'a été observée. En méthode actuarielle, la probabilité à 3 ans de présenter une toxicité rectale de grade 3-4 est de 3%. En analyse univariée et multivariée, la dose (≤ 69 Gy versus > 69 Gy) est le principal facteur prédictif de complications rectales tardives de grade 3-4.

Lim et al.³⁴⁴ abordent la toxicité de la radiothérapie conformationnelle sous l'angle intéressant de l'évaluation de la qualité de vie. Au total, 46 patients traités par radiothérapie ont rempli un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie avant et après irradiation. Leurs réponses sont comparées à celles obtenues par 89 patients traités par prostatectomie radicale. L'irradiation a concerné le pelvis (45 Gy) suivi d'un boost sur la prostate et les vésicules séminales en technique conformationnelle (6 champs). La dose totale variait de 65 à 71 Gy. Les patients traités par chirurgie semblent présenter de moins bons résultats en terme d'impuissance (trouble de l'érection empêchant la pénétration vaginale). En effet, après chirurgie, 98% des patients ont présenté des troubles de l'érection (82% si l'on exclut les impuissances répondant aux traitements par injection intracaverneuse ou systèmes d'aspiration). Après radiothérapie, 54% des patients ont présenté des troubles de l'érection (1 seul patient a tenté la prise d'un traitement oral, sans résultat). Dans les 2 groupes, à peu près 90% des patients se disent satisfaits de leur traitement et opteraient pour la même option thérapeutique si le choix se présentait à nouveau.

Schulteiss et al.²¹⁶ ont cherché à préciser, en analyse multivariée, les facteurs prédictifs de complications après irradiation pour cancer prostatique. Au total, 712 patients (stade ?) ont été traités par radiothérapie à visée curative (150 conventionnelles et 562 conformationnelles). L'irradiation a concerné la prostate $\pm$ les vésicules $\pm$ le pelvis selon les facteurs pronostiques associés. Certains patients ont reçu des doses supérieures à 70 Gy, principalement dans le groupe traité par technique conformationnelle. L'hormonothérapie néoadjuvante n'était pas exclue.

Il apparaît une majoration significative de la toxicité aiguë urinaire en cas de symptômes urinaires existants avant traitement, d'antécédents de résection transurétrale, de diabète et en cas d'irradiation conventionnelle plutôt que conformationnelle.

La toxicité digestive aiguë est majorée en cas de diabète, d'âge inférieure à 60 ans ou d'irradiation pelvienne.

Les complications urinaires tardives sont majorées en cas d'hormonothérapie néoadjuvante, en cas d'augmentation de la dose (relation dose-effet linéaire) et en cas de symptômes urinaires avant traitement.

Les complications intestinales tardives sont majorées en cas d'hormonothérapie néoadjuvante ou en cas d'augmentation de la dose (relation dose-effet linéaire). Elles sont diminuées par l'utilisation d'un cache couvrant d'avantage le rectum lors des 10 derniers Gray.

Le rôle néfaste de l'hormonothérapie néoadjuvante sur la toxicité chronique est expliqué par le fait que la définition des volumes cibles, lors de la préparation du traitement, se faisait à partir de la prostate initiale avant hormonothérapie. La fonte de la glande, sous influence hormonale, a entraîné une augmentation du volume de tissu sain dans le champ.

Outre les bénéfices de la radiothérapie conformationnelle en termes de toxicité, Corn et al.²⁴² en ont souligné les avantages thérapeutiques. Les auteurs proposent une comparaison de deux populations, traitées, pour l'une (90 patients), par technique conventionnelle et, pour l'autre (170 patients), par technique conformationnelle. Cette dernière population est issue de l'étude d'escalade de dose proposée par l'équipe du Fox Chase Cancer Center (cf chapitre « Escalade de dose au delà de 70 Gy par technique conformationnelle ») dont les résultats ont été publiés par Hanks¹¹². Les doses moyennes sont comparables entre les deux populations (à peu près 70 Gy) mais, nous remarquerons qu'une plus grande proportion de patients du groupe radiothérapie conformationnelle a reçu une dose > 70 Gy (48% versus 33% pour les patients traités en mode conventionnel). Quelque soit le groupe, les patients avec un risque d'envahissement ganglionnaire > 15% bénéficiaient d'un premier temps d'irradiation pelvienne suivi d'un boost sur la prostate ± les vésicules séminales. Aucun patient n'a reçu d'hormonothérapie avant traitement et dans l'année qui a suivi.

Il apparaît une probabilité statistiquement plus importante d'obtenir une normalisation du PSA à un an dans le groupe radiothérapie conformationnelle (irradiation pelvienne ou aps). Cet avantage est retrouvé dans le cas d'une normalisation du PSA définie par un PSA ≤ 4 ng/ml mais également dans le cas d'une définition plus stricte de la normalisation avec un PSA ≤ 1.5 ng/ml.

	% de PSA ≤ 4 ng/ml à 1 an			% de PSA ≤ 1.5 ng/ml à 1 an		
	Rth conv.	Rth conf.	p	Rth conv.	Rth conf.	p
Irradiation pelvienne	61	82	< 0.01	38	56	< 0.05
Irradiation prostatique seule	85	96	< 0.03	55	76	< 0.02

Rth conv = radiothérapie conventionnelle

Rth conf = radiothérapie conformationnelle

En analyse multivariée, seuls la technique conformationnelle et le PSA préthérapeutique sont prédictifs de normalisation du PSA à 1 an (PSA ≤ 1.5 ng/ml).

4.4.3.2. Escalade de dose au-delà de 70 Gy par technique conformationnelle (faisabilité et bénéfices) :

Des études rétrospectives permettent d'évaluer les bénéfices d'une escalade de dose par technique conformationnelle en gardant à l'esprit les limites méthodologiques d'une analyse rétrospective pour l'interprétation de ces résultats.

Fukunaga-Johnson et al.²³⁹ proposent une étude rétrospective (suivi médian 36 mois) portant sur 707 patients traités par radiothérapie externe exclusive en mode conformationnel, pour un cancer de la prostate stade T1-4 (avec toutefois une large majorité de T1-2 soit 603 patients), N0, M0. Les patients ayant un risque élevé de métastases ganglionnaires (stades T3-4, Gleason ≥ 7) ont bénéficié d'une irradiation pelvienne première à 45 Gy. La dose totale à la prostate varie de 49 à 80 Gy (médiane 69 Gy). En analyse multivariée, cette étude ne montre pas de différence significative de la survie sans récurrence biologique en fonction du niveau de dose utilisé (<65 Gy ; 65-67 Gy ; 68-69 Gy ; >69 Gy). Il est important de souligner que seul un petit nombre de patients (14%) a reçu une dose véritablement élevée >69 Gy, et que 85% des patients étaient de stade T1-2. Un éventuel effet dose n'a malheureusement pas été étudié en fonction des groupes pronostiques définis dans cette étude. Les résultats de cette étude mettent également en évidence les limites des études non randomisées. En effet, en analyse univariée, l'augmentation de la dose(>69 Gy) a un effet négatif sur la survie sans récurrence biologique. Cet effet négatif est lié au fait que les patients ayant les facteurs pronostiques les plus favorables sont ceux qui ont reçu la dose d'irradiation la plus faible.

Boersma et al.¹²² proposent l'analyse rétrospective de la toxicité chronique après irradiation conformationnelle, chez 130 patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate stade T2-4, N0, M0. En l'absence de curage, le pelvis était irradié (technique du boost simultané). Les modalités pratiques de l'irradiation conformationnelle sont précisées dans le chapitre « Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle ».

La dose prescrite (point ICRU) est de 70 Gy (78 patients) ou 74-76 Gy (11 patients) ou 78 Gy (41 patients). Avec un suivi médian de 24 mois, les auteurs observent de faibles taux de toxicités tardives urinaires ou rectales sévères (Grade RTOG ≥ 3). Les toxicités rectales de grade ≥ 2 sont représentées presque exclusivement par des rectorragies. Aucune complication de grade 4, ni 5 (létale) n'est observée.

	Complications tardives (%)	
	Rectales	Urinaires
Grade 0-1	86	73
Grade 2	12.5 (rectorragies ++)	18
Grade 3	1.5 (rectorragies ++)	9
Grade 4	0	0
Grade 5	0	0

Ces chiffres démontrent la faisabilité de l'escalade de dose jusqu'à 78 Gy en technique conformationnelle, sous réserve de l'acceptation d'une certaine hétérogénéité de dose dans le PTV pour préserver le rectum (la marge pour passer de CTV à PTV est nulle en arrière à partir de 68 Gy).

Par ailleurs, les auteurs relèvent une relation significative entre la dose reçue par la paroi rectale et la survenue de rectorragies sévères (grade ≥ 3). Leur taux augmente si la dose

maximale à la paroi rectale est > 75 Gy (limite de significativité), si $\geq 40\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 65 Gy, si $\geq 30\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 70 Gy ou si $\geq 5\%$ de la paroi rectale reçoit ≥ 75 Gy (2 Gy / séance).

Kupelian et al.^{345,346} proposent l'analyse rétrospective (suivi médian 33 mois) du devenir de 1041 patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate stade T1-3, Nx-N0, M0 traité par radiothérapie externe $\pm$ hormonothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Schématiquement, 2 groupes se distinguent :

- ✓ Groupe A (56% des patients) :
 - Dose prescrite < 72 Gy (moyenne 68.3 Gy)
 - Irradiation par technique conventionnelle majoritairement (89%)
 - 48% des patients ont bénéficié d'une irradiation pelvienne première
- ✓ Groupe B (44% des patients) :
 - Dose prescrite ≥ 72 Gy (moyenne 76.5 Gy)
 - Irradiation par technique conformationnelle majoritairement (88%) dont les modalités sont celles du MD Anderson (voir chapitre « Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle »)
 - Pratiquement aucun patient n'a bénéficié d'une irradiation pelvienne

Les auteurs font la preuve de la faisabilité d'une escalade de dose en technique conformationnelle puisqu'ils n'observent pas de différence significative de complications rectales ou urinaires de grade 3 (RTOG) entre les deux groupes. Il existe même une tendance à la diminution, dans le groupe B, malgré l'escalade de dose. Aucune toxicité de grade 4 ou 5 (létale) n'est mentionnée.

	Complications tardives grade 3 (%)	
	Groupe A	Groupe B
Urinaires	3.3	1.7
Rectales	6	3

Les différences observées sont non significatives

Les auteurs font la preuve d'un bénéfice de l'escalade de dose en terme de survie sans récurrence biologique ou clinique (toutes les récurrences cliniques ont été précédées d'une récurrence biologique).

	Groupe A	Groupe B
SSR biol. à 8 ans (%)	51	87
SSR clin. à 8 ans (%)	83	95

Les différences observées sont significatives

En analyse multivariée, la dose est un facteur prédictif indépendant de survie sans récurrence biologique. Le risque relatif de récurrence biologique en cas de dose < 72 Gy est de 1.12.

Le bénéfice de l'escalade de dose est retrouvé pour tous les sous-groupes pronostiques (T1-2 et T3 ; $\text{PSA}_{\text{initial}} \leq 10$ et $\text{PSA}_{\text{initial}} > 10$; Gleason ≤ 6 et Gleason > 6) avec un bénéfice plus marqué, toutefois, pour les patients dont le Gleason est > 6 .

Le bénéfice de l'escalade de dose est retrouvé pour les patients qui ont reçu une hormonothérapie, comme pour ceux qui n'en ont pas reçu.

Remarquons enfin que l'intérêt d'une hormonothérapie n'est pas retrouvée pour les patients du groupe pronostique favorable (T1-2 + $\text{PSA}_{\text{initial}} \leq 10$ + Gleason ≤ 6) quelle que soit la dose reçue, ni pour les patients du groupe pronostique défavorable si la dose est < 72 Gy. En revanche, son administration semble bénéfique, en terme de SSR biologique,

pour les tumeurs défavorables qui ont reçu une dose ≥ 72 Gy, ce qui amène à penser que l'hormonothérapie a sa place pour les tumeurs de pronostic défavorable en association et non en substitution d'une escalade de dose.

Pollack et Zagars³⁴⁷ proposent une étude rétrospective (suivi médian 40 mois) portant sur 938 hommes traités par radiothérapie externe exclusive, pour un cancer de la prostate stade T1-4, Nx ou N0, M0. Aucun patient n'a reçu d'hormonothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Aucun patient n'a bénéficié d'une irradiation prophylactique du pelvis. Le traitement a consisté en une première série de 46 Gy, sur la glande, amenés par technique conventionnelle avec 4 champs rectangulaires. Pour 844 patients, le complément de dose a été poursuivi par technique conventionnelle par champs réduits pour un total de 60-70 Gy. Pour les 94 autres patients, le complément de dose a été amené par technique conformationnelle avec escalade de dose à 74-78 Gy. On soulignera que seuls les patients ayant bénéficié d'une escalade de dose au delà de 70 Gy ont été traités par technique conformationnelle, ce qui peut introduire un biais lié à la technique d'irradiation, en faveur du groupe avec escalade de dose.

Dans cette étude, les tumeurs ayant les facteurs pronostiques les plus graves sont celles qui ont reçu les doses les plus élevées (T3-4, Gleason 8-10, PSA > 4 ng/ml). Or, malgré cela, les auteurs constatent que les patients qui ont présenté une récurrence clinique et/ou biologique ont reçu des doses significativement plus faibles que les autres, ce qui suggère que la dose est un élément pronostique majeur pour le contrôle de la maladie. Pour l'ensemble de la population étudiée, la survie sans récurrence clinique et/ou biologique actuarielle à 3 ans est de 61%, 74% et 96% respectivement pour les paliers de dose croissante ≤ 67 Gy, 68-77 Gy et 78 Gy ($p < 0.0001$). Le rôle pronostique de la dose a également été étudié en fonction des autres facteurs pronostiques connus. Ainsi, lorsque les patients sont regroupés en fonction de leur stade T (T1-2 ; T3-4) ou de leur score de Gleason (2-6 ; 7 ; 8-10), l'augmentation de la dose reste significativement corrélée à la survie sans récurrence clinique et/ou biologique dans chaque groupe. Lorsque l'analyse se fait en fonction de la valeur du PSA préthérapeutique, l'augmentation de la dose garde sa valeur pronostique pour les groupes suivants : PSA_{initial} $> 4-10$, $> 10-20$ et > 20 ng/ml. Par contre, l'augmentation de la dose n'est pas statistiquement corrélée à la survie sans récurrence clinique et/ou biologique pour les patients dont le PSA_{initial} est ≤ 4 ng/ml.

Au total, il ressort de cette étude que la dose est un puissant facteur prédictif indépendant de survie sans récurrence clinique et/ou biologique, y compris pour les patients avec des facteurs pronostiques favorables comme un stade T1-2, un score de Gleason ≤ 6 ou un PSA préthérapeutique de 4-10 ng/ml. Seuls les patients avec un PSA préthérapeutique normal (≤ 4 ng/ml) ne tirent pas bénéfice d'une escalade de dose au delà de 67 Gy.

En dehors de ces études rétrospectives, il existe des études prospectives de faisabilité de l'escalade de dose par radiothérapie conformationnelle (phases I-II). Bien que l'objectif principal soit la surveillance de la toxicité aiguë et chronique lors d'une augmentation progressive de la dose, ces études permettent également d'appréhender le bénéfice thérapeutique de l'escalade de dose. Toutefois, ces études sont non randomisées et l'analyse des résultats doit tenir compte d'une probable hétérogénéité des caractéristiques des patients et des facteurs pronostiques tumoraux. Ainsi, les patients sélectionnés pour les doses les plus élevées ont les facteurs pronostiques les plus péjoratifs. D'autre part, la limite actuelle de ces études est la relative faiblesse du suivi médian, ne permettant pas encore d'évaluer l'impact sur la survie.

Zelevsky et al.^{109,110} ont publié les résultats d'une étude prospective de phase I cherchant à évaluer la faisabilité, sous contrôle de la toxicité tardive, d'une escalade progressive de la dose en radiothérapie conformationnelle. L'escalade de la dose a été très progressive par palier de 5.4 Gy. Ainsi, un total de 743 patients stade T1-3, N0, M0 ont été inclus (96 patients à 64.8 Gy ; 266 à 70.2 Gy ; 320 à 75.6 Gy ; 61 à 81 Gy). Nous soulignerons que la dose rapportée dans cette étude est la dose minimale au PTV, ce qui se traduit par des doses supérieures de 5 à 10% au point ICRU. L'irradiation s'est faite en technique conformationnelle sans irradiation préalable des ganglions pelviens. Vingt neuf pour cent des patients ont reçu une hormonothérapie néoadjuvante. Le PTV comprenait la prostate et les vésicules séminales avec une marge de 10 mm réduite à 6 mm en arrière au rectum. Pour les patients traités à 81 Gy, le rectum était totalement caché sur les 6 champs à partir de 71 Gy. Les HDV étaient utilisés pour s'assurer que pas plus de 30% de la paroi rectale et pas plus de 50% de la paroi vésicale ne recevaient plus de 75.6 Gy. Soulignons enfin que l'irradiation s'est faite en fractionnement de 1.8 Gy par séance. Le recul médian est de 36 mois.

En termes de toxicité aiguë (grading RTOG), l'escalade de dose paraît tolérable. Au total, 83% des patients n'ont pas présenté de toxicité rectale aiguë ou seulement de grade 1 et 64% n'ont présenté aucune toxicité urinaire aiguë ou seulement de grade 1. Les complications aiguës rectales et vésicales de grade 2 sont survenues chez 17% et 37% des patients respectivement. Les complications de grade 3 (sévère) chez 0.1% et 0.7% respectivement. Enfin, aucune complication aiguë de grade 4 (majeure) n'a été observée.

En termes de toxicité tardive (grading RTOG), l'escalade de dose par technique conformationnelle apparaît également réalisable, avec un taux global de complications urinaires et gastro-intestinales sévères (grade 3-4) très faible (1.9%). Ce taux est même plus faible que celui observé en radiothérapie conventionnelle, avec pourtant des doses inférieures. Aucune toxicité mortelle n'a été observée.

	Complications tardives (%)	
	Rectales	Urinaires
Grade 0-1	90.3	91.5
Grade 2	9	7
Grade 3	0.6	1.5
Grade 4	0.1	0
Grade 5	0	0

En analyse univariée et multivariée, le niveau de dose (≤ 70.2 Gy versus ≥ 75.6 Gy) ainsi que la survenue d'une symptomatologie aiguë rectale en cours d'irradiation sont statistiquement corrélés à la survenue de complications chroniques rectales de grade ≥ 2 . Le niveau de dose et la survenue de complications aiguës urinaires sont corrélés à la toxicité urinaire chronique. Un antécédent de résection trans-urétrale est prédictif de la survenue d'une sténose urétrale alors que cette complication ne semble pas corrélée à la dose.

Parmi 544 patients qui présentaient des érections satisfaisantes (permettant une pénétration) avant traitement, 39% sont devenus impuissants après irradiation. Le taux actuariel d'impuissance acquise est de 60% à 5 ans. En analyse univariée et multivariée, le niveau de dose (≤ 70.2 Gy versus ≥ 75.6 Gy) ainsi que la prise d'une hormonothérapie néoadjuvante sont statistiquement corrélés à la survenue d'une impuissance acquise.

La réponse complète au traitement est définie par un Nadir du PSA ≤ 1.0 ng/ml. En analyse multivariée, parmi les 530 patients n'ayant pas reçu d'hormonothérapie néoadjuvante, une dose ≥ 75.6 Gy est retrouvée comme facteur prédictif indépendant de réponse complète. La probabilité actuarielle à 5 ans d'obtenir un Nadir du PSA ≤ 1.0

ng/ml est de 90% pour des doses de 75.6 à 81 Gy versus 76% pour une dose de 70.2 Gy ($p<0.001$) versus 58% pour une dose de 64.8 Gy ($p<0.001$).

Les patients ont été classés en groupes pronostiques sur la base des facteurs préthérapeutiques prédictifs de récurrence clinique et/ou biologique (*Groupe favorable* : stade T1-2 + PSA ≤ 10 ng/ml + score de Gleason ≤ 6 ; *Groupe intermédiaire* : augmentation d'un seul des trois facteurs ; *Groupe défavorable* : augmentation de deux ou des trois facteurs). En analyse multivariée, parmi les 530 patients qui n'ont pas reçu d'hormonothérapie néoadjuvante, une dose ≥ 75.6 Gy est retrouvée comme facteur prédictif indépendant de survie sans récurrence biologique. En analyse univariée, une dose ≥ 75.6 Gy augmente significativement la probabilité actuarielle de survie sans récurrence biologique pour les groupes intermédiaires et défavorables mais pas pour le groupe favorable.

Groupes pronostiques	SSR biologique actuarielle à 4 ans (%)		
	64.8-70.2 Gy	75.6-81 Gy	p
Favorable	82	93	0.5
Intermédiaire	53	79	0.04
Défavorable	33	58	0.03

Résultats obtenus par lecture des courbes de survie

SSR = Survie Sans Récurrence

L'hypothèse retenue est que les tumeurs du groupe intermédiaire et celles du groupe défavorable possèdent des clones cellulaires radio-résistants qui nécessitent des doses plus élevées pour obtenir un contrôle local de la maladie.

Les auteurs observent également que les courbes de survie actuarielles sans récurrence biologique atteignent, avec le temps, des plateaux pour les groupes pronostiques favorable et intermédiaire mais pas pour le groupe défavorable du fait de la survenue de métastases à distance, probablement existantes avant traitement et sur lesquelles l'escalade de dose n'a pas d'effet.

Des biopsies en sextant ont été pratiquées, avec 2.5 ans de recul, chez des patients (136) sans récurrence locale ou métastatique évidentes et n'ayant pas reçu d'hormonothérapie néoadjuvante. Un effet dose sur la stérilisation des biopsies de contrôle n'est observé que pour des doses élevées de 81 Gy. Ainsi, le pourcentage de biopsies positives à 2.5 ans est de 7% pour une dose de 81 Gy versus 48% pour 75.6 Gy ; 45% pour 70.2 Gy ; 57% pour 66.6 Gy ($p<0.05$).

Bey et al.^{117,118} proposent également les résultats d'une étude française multi-institutionnelle, prospective, de phase II (non randomisée) cherchant à évaluer la faisabilité, sous contrôle de la toxicité aiguë et tardive, d'une escalade progressive de la dose en radiothérapie conformationnelle (PHRC 95). Au total, 164 patients de stade T1b-3, N0, M0 ont été traités à dose (point ICRU) progressivement croissante (18 patients à 66 Gy, 28 à 70 Gy, 49 à 74 Gy, 48 à 78 Gy et 21 à 80 Gy). Les modalités pratiques de l'irradiation conformationnelle sont précisées dans le chapitre « Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle ». Les toxicités tardives ont été gradées selon une adaptation du glossaire Franco-Italien utilisé dans l'évaluation des complications thérapeutiques des cancers pelviens.

Le suivi médian, au dernier recueil, est de 26 mois pour l'ensemble de la population (extrêmes 4 à 55 mois). On gardera à l'esprit l'existence d'un plus faible recul pour certains patients et notamment les derniers inclus, à savoir ceux qui ont bénéficié de l'escalade de dose.

Concernant la toxicité aiguë, aucun traitement n'a été interrompu pour cause de toxicité immédiate, aucun patient n'a été hospitalisé pour effet secondaire.

La fréquence des toxicités aiguës urinaires (pollakiurie, brûlures urinaires) et digestives (rectite aiguë, diarrhée) est de 89% et 66% respectivement. Les réactions cutanées du pli interfessier, très localisées du fait de la petite dimension des champs, n'ont été significatives que chez 28% des patients. L'intensité des réactions aiguës est toujours restée de grade 1 à 2 sur une échelle de 1 à 4. La fréquence et l'intensité des toxicités aiguës ne sont pas dose dépendantes. Seule la durée des toxicités aiguës a été majorée pour le groupe des niveaux de dose supérieurs (en fait la durée des effets secondaires aigus se prolonge d'autant que se prolonge l'irradiation, c'est à dire d'une semaine à peu près).

Les données concernant la toxicité tardive sont disponibles pour 162 patients. Les manifestations urinaires (surtout pollakiurie et impériosités mictionnelles) ou digestives (surtout rectorragies et signes irritatifs) ont le plus souvent été de grade 1 ou 2. Seulement 4 patients ont présenté une complication de grade 3 (toutes sont des complications urinaires ; 3 au palier 70 Gy, 1 au palier 78 Gy). Aucune toxicité de grade 4 n'a été observée. La fréquence des toxicités tardives urinaires ou rectales (tous grades confondus, ou grade par grade, ou en ne considérant que les séquelles de grade ≥ 2) n'est pas statistiquement différente entre le groupe des patients traités à dose conventionnelle (66-70 Gy) et celui ayant bénéficié d'une escalade de dose (74-80 Gy).

A un an, 38.6% des patients ont présenté une diminution de leur fonction sexuelle (26% d'impuissance totale et 12% d'impuissance partielle). Toutefois, parmi ces patients, seulement 37.5% d'entre eux avaient une activité sexuelle avant traitement.

La réponse biologique a été évaluée dans le groupe des patients qui n'ont pas reçu d'hormonothérapie. La probabilité d'obtenir un Nadir du PSA ≤ 1 ng/ml (donnée corrélée à l'absence de rechute biologique et clinique) est statistiquement plus élevée dans le groupe des patients traités à doses élevées de 74 à 80 Gy que dans celui traités à doses conventionnelles de 66 à 70 Gy (35% à dose conventionnelle versus 64% à dose élevée $p=0.0017$).

La probabilité de rechute clinique et/ou biologique est étudiée sur l'ensemble des patients, y compris ceux qui ont reçu une hormonothérapie. Elle est significativement diminuée dans le groupe des doses élevées (45.6% à dose conventionnelle 66-70 Gy versus 12% à dose élevée 74-80 Gy $p=0.0005$).

Les auteurs concluent que la radiothérapie conformationnelle (avec protection rectale à 75 Gy) est un moyen effectif et sûr de délivrer des doses élevées à la prostate sans majorer le risque de complications tardives. Cette étude a également mis en évidence une relation dose effet sur la rémission biologique. L'espoir est de voir ces résultats se traduire, avec le temps, en un bénéfice en termes de survie sans récurrence, de survie spécifique et de survie globale.

Hanks et al.¹¹² proposent les résultats actualisés (suivi médian de 5 ans) d'une étude prospective non randomisée d'escalade de dose (progression par paliers de 2 Gy). Au total, 232 patients porteurs d'un cancer de prostate stade T1-3, N0, M0 ont été traités par radiothérapie conformationnelle à dose progressivement croissante (dose exprimée au point ICRU variant de 63 Gy à 79 Gy). Aucun patient n'a bénéficié d'une hormonothérapie avant la survenue d'une récurrence. En cas de probabilité d'atteinte ganglionnaire $\geq 15\%$, les patients recevaient une irradiation pelvienne première de 46-50 Gy suivie d'un boost sur la prostate $\pm$ les vésicules. Lorsque le risque était estimé à moins de 15%, seules la prostate $\pm$ les vésicules étaient irradiées.

Sur la base de la valeur pronostique du taux de PSA préthérapeutique, les patients ont été divisés en trois groupes. Pour le groupe avec un PSA préthérapeutique < 10 ng/ml, il

n'apparaît pas d'effet dose significatif sur la survie sans récurrence clinique et/ou biologique, ni sur la probabilité d'obtenir un Nadir du PSA ≤ 1 ng/ml ou ≤ 0.5 ng/ml.

Pour le groupe avec un PSA préthérapeutique compris entre 10 et 19.9 ng/ml, il apparaît une relation statistiquement significative entre le niveau de dose et la survie sans récurrence clinique et/ou biologique. Ainsi, le taux actuariel à 5 ans de récurrence clinique et/ou biologique est de 71% pour des doses faibles (< 71.5 Gy) versus 27% pour des doses élevées (≥ 75.75 Gy) avec $p=0.0076$.

Pour le groupe avec un PSA ≥ 20 ng/ml, un effet dose est à nouveau démontré pour la survie sans récurrence clinique et/ou biologique. Ainsi, le taux actuariel à 5 ans de récurrence clinique et/ou biologique est de 92% pour des doses faibles (< 71.5 Gy) versus 70% pour des doses élevées (≥ 75.75 Gy) avec $p=0.0095$.

Nous regretterons que le rôle du niveau de dose sur la probabilité d'obtenir un Nadir du PSA ≤ 1 ng/ml ou ≤ 0.5 ng/ml n'ait pas été rapporté pour ces deux groupes de patients.

En analyse multivariée, la dose élevée est statistiquement corrélée à la survie sans récurrence clinique et/ou biologique. Pour toute augmentation de dose de 1 Gy, la probabilité de récurrence clinique et/ou biologique est diminuée de 8%.

Remarquons que la dose, dans cette étude, n'est pas statistiquement corrélée à la survie spécifique, ni à la probabilité de développer des métastases à distance.

Pinover¹¹³ a étudié plus spécifiquement le rôle de l'escalade de dose pour les patients dont le PSA_{initial} est bas. L'auteur confirme l'absence d'effet dose pour 488 patients T1-3, Nx N0, M0 dont le PSA_{initial} était ≤ 10 ng/ml. Toutefois, l'analyse en sous-groupe révèle un bénéfice à l'escalade de dose (≥ 76 Gy) pour les patients présentant au moins un des facteurs pronostiques péjoratifs suivants : T2b-T3 ou Score de Gleason ≥ 7 ou présence d'embolies tumorales périnerveuses à la biopsie. Il semble que malgré un PSA_{initial} bas, la présence d'autres facteurs pronostiques péjoratifs puisse justifier d'une escalade de dose.

La même équipe (Fox Chase Cancer Center - Philadelphie) a publié les résultats de leur expérience d'escalade de dose en terme de toxicité rectale^{108,119}. Il apparaît que, même en technique conformationnelle, la toxicité rectale tardive de grade ≥ 2 est le principal frein à l'escalade de dose¹⁰⁸. Toutefois, il semble que des améliorations techniques simples (réduction asymétrique, en fin d'irradiation, de la marge permettant de passer du CTV au PTV) puissent être proposées pour diminuer la toxicité rectale¹¹⁹.

Au début de leur expérience, aucune précaution particulière n'était prise pour protéger le rectum en fin d'irradiation. Teshima et al.¹⁰⁸ ont étudié le taux de complications rectales tardives de grade 2 et 3 parmi ces patients irradiés sans compromis sur la marge. Au total, sur 670 patients (T1-3) traités par radiothérapie conformationnelle (avec ou sans escalade de dose), 89 ont présenté une complication rectale tardive à type de rectorragies de grade 2 ou 3 (échelle FC-LENT = échelle LENT modifiée par le Fox Chase Cancer Center incluant dans les grades 3 certaines complications non chirurgicales telles que les rectorragies nécessitant au moins 1 transfusion ou au moins 2 coagulations). Ces 89 patients font l'objet d'une étude de l'évolution dans le temps de leurs complications rectales ainsi que des facteurs prédictifs de survenue de ces rectorragies. L'irradiation de ces patients avait concerné la prostate $\pm$ les vésicules $\pm$ le pelvis. La marge pour passer du CTV au PTV était de 1 cm dans toutes les directions et pendant toute l'irradiation conformationnelle. La dose médiane au centre de la prostate (point ICRU) était de 72 Gy (62.11-80.74 Gy). Les auteurs soulignent l'intérêt de limiter la dose au rectum. En effet, ils observent une relation évidente entre la dose prescrite au centre de la prostate et la toxicité rectale. Le taux actuariel à 3 ans des rectorragies de grade 2 est de 11% versus 22% respectivement pour des doses < 73 Gy et ≥ 73 Gy ($p=0.005$). Le taux actuariel à 3

ans des rectorragies de grade 3 est de 1.7% versus 7% respectivement pour des doses <74 Gy et ≥ 74 Gy ($p=0.006$). En analyse multivariée, la dose est le seul facteur prédictif de rectorragies de grade 2 ($p=0.01$) ou de grade 3 ($p=0.01$).

En 1996, Lee et al.¹¹⁹ ont souligné le bénéfice de renforcer la protection rectale en fin d'irradiation conformationnelle avec escalade de dose, pour réduire la dose maximale à la paroi antérieure du rectum et ainsi réduire la toxicité rectale tardive. Un total de 257 patients ont été irradiés en technique conformationnelle avec une dose ≥ 71 Gy (dose prescrite sur l'isodose de couverture du PTV) pour un cancer de la prostate T1-4, N0, M0. L'irradiation a concerné la prostate $\pm$ les vésicules $\pm$ le pelvis selon les facteurs de risques préthérapeutiques associés. Parmi ces patients, 88 ont bénéficié d'une meilleure protection rectale sur les champs latéraux lors des dix derniers grays, grâce à une réduction de la marge du CTV au PTV de 1 cm à 0 cm en arrière. La marge était maintenue à 1 cm dans les autres directions. Le suivi médian de l'ensemble des patients est de 22 mois, autorisant une évaluation valable de la toxicité rectale tardive.

Considérant l'ensemble des 257 patients, le taux actuariel à 2 ans de complications rectales tardives de grade 2-3 (grading LENT) est de 23% (20% de grades 2 et 3% de grades 3). Aucune complication rectale de grade 4 ou 5 (létale) n'a été observée. La relation entre la dose au centre de la prostate et le taux de complications rectales est évidente. Ainsi, le taux actuariel à 18 mois de complications rectales tardives de grade 2-3 passe de 7% pour des doses < 74 Gy (point ICRU) à 16% pour des doses de 74-76 Gy et 23% pour des doses > 76 Gy.

Parmi les 225 patients traités à dose < 76 Gy, les auteurs comparent ceux qui n'ont pas bénéficié d'une réduction de marge en fin d'irradiation et les 88 qui en ont bénéficié. Ces derniers ont présenté une baisse significative des complications rectales tardives de grade 2-3 (le taux actuariel à 18 mois de complications rectales tardives de grade 2-3 est de 9% avec cache versus 18% sans cache).

Schulteiss²¹⁶ a ultérieurement confirmé le bénéfice du cache rectal lors des 10 derniers Gy.

Michalski et al.²¹⁹ ont également entrepris une étude multicentrique de phase I (RTOG 9406) d'escalade de dose (3 paliers progressifs à 68.4 Gy, 73.8 Gy et 79.2 Gy, la dose étant exprimée en dose minimale au PTV). L'inclusion concerne des tumeurs de stade T1b-3, Nx ou N0, M0. Les patients associant un stade T1b-2 et un score de Gleason ≤ 5 et un PSA ≤ 4 ng/ml étant déjà de très bon pronostic à dose standard, sont exclus de cette étude d'escalade de dose.

L'irradiation a concerné la prostate $\pm$ les vésicules. Le pelvis n'a pas été irradié.

Certains patients ont reçu une hormonothérapie néoadjuvante ou adjuvante, indiquée en cas de facteurs de mauvais pronostic. Cette hormonothérapie rend impossible l'analyse préliminaire des résultats en termes de contrôle de la maladie et de survie sans récurrence.

Les auteurs proposent des résultats préliminaires (suivi médian de 2.2 à 3.4 ans) de la toxicité chez 228 malades de stade T1b-2 traités aux 2 premiers niveaux de dose (68.4 Gy versus 73.8 Gy).

Concernant la toxicité aiguë, les auteurs constatent, sur l'ensemble de la population, un taux très faible de toxicité (grading RTOG) de grade 3 (0% à 3 %) et l'absence de toxicité de grade 4 ou 5. La majorité des patients (53% à 62 %) a présenté une toxicité de grade 1 ou pas de toxicité du tout. La fréquence et l'intensité des toxicités aiguës ne semblent pas dose dépendante.

Concernant la toxicité tardive, les auteurs constatent, sur l'ensemble de la population, un seul cas de toxicité (grading RTOG) de grade 3 (une cystite hémorragique) et l'absence de toxicité de grade 4 ou 5. L'écrasante majorité des patients (81 à 85%) a présenté une

toxicité de grade 1 ou pas de toxicité du tout. La fréquence et l'intensité des toxicités tardives ne semblent pas dose dépendantes. Une comparaison est faite avec des séries historiques de patients, traités à dose conventionnelle (dose moyenne 67.7 à 68.3 Gy) et par technique conventionnelle (essais RTOG7506 et 7706). Il apparaît une diminution significative du taux de complications tardives de grade ≥ 3 pour les patients de l'étude de Michalski. Ce bénéfice de la radiothérapie conformationnelle, en termes de toxicité sévère, est observé à dose conventionnelle (68.4 Gy) mais également en cas d'escalade de dose (73.8 Gy).

Ces résultats ont été récemment actualisés (abstract) en incluant les patients T3²⁴⁴. Au total, sont considérés tous les patients T1b-3 traités aux 2 premiers niveaux de dose (68.4 et 73.8 Gy). Les faibles taux de toxicité aiguës et chroniques sont confirmés pour l'ensemble de la population. Considérant plus spécifiquement les patients T3, les auteurs observent des taux de toxicités aiguës ou chroniques de grade ≥ 3 très faibles, comparables à ceux observés pour les T1b-2. Toutefois, les T3 présentent un taux plus élevé de complications aiguës ou chroniques de grade 2 (le taux de complications chroniques de grade 2 varie de 16 à 21% pour les T1b-2 versus 25 à 31% pour les T3).

Les patients T1b-2 traités au troisième palier de dose (79.2 Gy) ont été analysés (suivi médian 27.6 mois) et leurs résultats préliminaires proposés par Ryu (abstract)³⁴⁸. Aucun patient n'a présenté de complication aiguë de grade ≥ 3 . Les taux de toxicités aiguës urinaires et digestives sont comparables à ceux observés aux niveaux de dose 68.4 et 73.8 Gy (la majorité des patients a présenté des toxicités aiguës de grade 1 ou pas de toxicité du tout). Concernant la toxicité tardive, les auteurs soulignent à nouveau l'excellente tolérance de l'escalade de dose avec seulement 3 (1.8%) cas de toxicités de grade 3 (2 cystites hémorragiques et 1 rectite hémorragique), aucune toxicité de grade 4 et aucune toxicité létale. Lorsqu'on compare ces résultats à ceux des séries historiques (traitement conventionnel dans le cadre des essais RTOG 7506 et 7706), on observe à nouveau une réduction significative du taux de complications chroniques de grade ≥ 3 grâce à la technique conformationnelle malgré l'escalade de dose à 79.2 Gy.

Les résultats complets de l'essai RTOG 9406, y compris en termes de survie sans récurrence, sont en attente.

Bien entendu, seuls des essais randomisés de phase III permettront de confirmer catégoriquement les bénéfices thérapeutiques d'une escalade de dose en technique conformationnelle.

A l'heure actuelle, un seul essai est terminé. Il s'agit de l'essai mené au M.D. Anderson Cancer Center (Houston -Texas) par l'équipe de Pollack et Zagars. Des résultats préliminaires ont été publiés¹¹⁴⁻¹¹⁶, avec une dernière mise à jour en 2002¹³². Au total, 301 patients porteurs d'un cancer prostatique stade T1-3, N0 Nx, M0 ont été traités par radiothérapie externe exclusive (pas d'hormonothérapie). Il faut noter que seulement 16 patients présentaient un taux de PSA préthérapeutique supérieur à 20 ng/ml, ce qui signifie que la grande majorité des patients appartenait soit au groupe pronostique favorable, soit au groupe pronostique intermédiaire. Aucun patient n'a bénéficié d'une irradiation pelvienne. La randomisation s'est faite entre le bras 70 Gy (150 patients) versus 78 Gy (151 patients). Le premier temps d'irradiation, commun à tous les malades, amenait 46 Gy (point ICRU) sur la prostate + les vésicules séminales par technique conventionnelle à 4 champs. Pour le bras 70 Gy, le complément de dose a été amené, toujours en technique conventionnelle, par 4 champs réduits. Pour le bras 78 Gy, le complément de dose a été amené par technique conformationnelle à 6 champs (CTV = prostate + vésicules séminales). Le suivi médian est de 60 mois pour la dernière mise à jour¹³².

Toutes les récurrences cliniques (sauf une) ont été précédées d'une récurrence biologique. Ainsi, la survie sans récurrence biologique peut être assimilée à la survie sans récurrence clinique et/ou biologique (SSR).

Il n'existe pas de différence significative de la SSR à 6 ans en fonction du niveau de dose, pour les patients dont le PSA préthérapeutique est ≤ 10 ng/ml (SSR à 6 ans $\approx 75\%$ pour les deux bras). En revanche, il existe un bénéfice significatif de l'escalade de dose pour les patients dont le PSA préthérapeutique est >10 ng/ml (la SSR à 6 ans passe de 43% pour 70 Gy à 62% pour 78 Gy avec $p=0.012$). Par rapport aux résultats préliminaires (recul de 40 mois seulement) édités en 2000¹¹⁶, on constate une réduction importante de la survie sans récurrence principalement dans le bras 78 Gy, du fait de la survenue de récurrences tardives au delà de 5 ans.

Dans leurs résultats préliminaires¹¹⁶, les auteurs observaient un bénéfice significatif de l'escalade de dose sur la SSR à 5 ans pour :

- ✓ Les patients avec une tumeur T3 (mais pas pour les T1-2)
- ✓ Les patients avec un score de Gleason 2-6 (mais pas pour Gleason 7-10)

En combinant les facteurs pronostiques, les auteurs ont constaté un bénéfice de l'escalade de dose pour différents sous-groupes de pronostic intermédiaire.

SSR clinique et/ou biologique à 5 ans (actuarielle)

	70 Gy	78 Gy	p
T1-2 + PSA ≥ 10 ng/ml	60 % (5 ans)	90 % (5 ans)	0.011
Gleason 2-6 + PSA ≥ 10 ng/ml	56 % (4 ans)	91 % (4 ans)	NS
T3 + PSA < 10 ng/ml	44 % (3 ans)	75 % (3 ans)	NS

NS = Non Significatif

Les résultats non significatifs sont dus à des effectifs trop faibles.

Par ailleurs, il existe un bénéfice (à la limite de la significativité) de l'escalade de dose sur la survie sans métastases à 6 ans pour les patients dont le PSA préthérapeutique est > 10 ng/ml (88% pour 70 Gy versus 98% pour 78 Gy avec $p=0.056$) mais pas pour ceux dont le PSA préthérapeutique est ≤ 10 ng/ml¹³². Ceci conforte l'hypothèse selon laquelle l'amélioration du contrôle local, grâce à l'augmentation de la dose, peut permettre une diminution du taux de métastases à distance (pour le groupe avec PSA > 10 ng/ml). En revanche, il n'apparaît pas, pour l'instant, de bénéfice de l'escalade de dose sur la survie globale quel que soit le taux de PSA préthérapeutique.

Cent soixante huit patients (sans récurrence clinique et/ou biologique) ont bénéficié de la réalisation d'un contrôle biopsique de la prostate à 2.5 ans¹¹⁶. Il apparaît un nombre équivalent de biopsies positives dans les deux bras (31%). Toutefois, pour le groupe 78 Gy, ces biopsies positives sont plus souvent représentées par des « cellules carcinomateuses avec anomalies dues à l'irradiation » que par des « cellules carcinomateuses franches sans anomalies liées à l'irradiation ». Or, cette première catégorie de biopsies positives semble se convertir, avec le temps, en biopsies négatives sans cellules carcinomateuses^{349,350}. Globalement, l'escalade de dose s'accompagne d'un nombre statistiquement plus élevé de biopsies négatives et de biopsies positives mais avec anomalies histologiques liées au traitement et qui, avec le temps, ont une chance de se négativer.

Les résultats de cette série randomisée ont été également étudiés en termes de toxicité. Dans un rapport préliminaire, Storey¹²⁰ n'observait pas de différence significative des toxicités aiguës ou chroniques, urinaires ou rectales entre le deux bras et concluait à la faisabilité de l'escalade de dose. L'augmentation du recul¹³² s'est accompagnée d'une majoration importante des complications rectales tardives, principalement dans le bras 78

Gy. Ainsi, il apparaît une différence hautement significative du taux de complications rectales tardives sévères (grading RTOG modifié) entre les 2 bras (le taux actuariel à 6 ans de complications rectales tardives de grade ≥ 2 est de 12% à 70 Gy versus 26% à 78 Gy $p=0.0014$). Le taux de complications urinaires tardives reste, quant à lui, équivalent entre les deux bras.

Une étude de la relation entre la répartition de dose (HDV) et la toxicité est réalisée pour les patients traités en escalade de dose^{116,132}. Il n'apparaît pas de corrélation entre la toxicité et le volume de vessie ou de rectum irradié à plus de 60 Gy. En revanche, il existe une corrélation entre le volume de rectum irradié à plus de 70 Gy et le taux de complications rectales tardives. Il semble préférable de limiter à 25% le volume rectal recevant 70 Gy ou plus pour limiter les complications rectales tardives de grade ≥ 2 (le taux actuariel à 6 ans de complications rectales tardives de grade ≥ 2 est de 46% pour les patients dont $> 25\%$ du rectum a reçu ≥ 70 Gy versus 16% pour les patients dont $\leq 25\%$ du rectum a reçu ≥ 70 Gy avec $p = 0.001$). Il n'apparaît pas de corrélation entre le volume vésical irradié à plus de 70 Gy et le taux de complications vésicales tardives.

Un essai Américain multicentrique randomisé de phase III a été très récemment ouvert (mars 2002) par le RTOG (*RTOG P-0126* : « A phase III randomized study of high dose 3D-CRT versus standard dose 3D-CRT in patients treated for localized prostate cancer »). Les patients inclus doivent être porteurs d'un cancer de la prostate appartenant à l'une des deux combinaisons suivantes :

- T1b-2b + Score de Gleason 2-6 + PSA_{initial} ≥ 10 mais < 20 ng/ml
- T1b-2b + Score de Gleason 7 + PSA_{initial} < 15

Le statut ganglionnaire est N0 ($\pm$ curage). Pas de métastase à distance (M0).

Aucun patient ne reçoit d'hormonothérapie. Tous les patients sont traités en technique conformationnelle. Aucun patient n'est irradié sur le pelvis. Tous les patients reçoivent 57.97 Gy sur la prostate et les vésicules séminales, suivis d'un boost sur la prostate seule. La randomisation se fait entre 2 niveaux de dose sur la prostate (prescription au point ICRU) : 72.93 Gy versus 82.28 Gy (1.87 Gy par séance).

L'objectif principal est d'étudier le bénéfice de l'escalade de dose en survie globale. Les autres objectifs sont la survie sans récurrence biologique, la survie sans récurrence clinique (locale et métastatique), la survie spécifique, le taux de complications aiguës et tardives et l'évaluation par questionnaire de la qualité de vie. Enfin, les Histogrammes Dose-Volume du volume cible et des organes à risque seront étudiés et corrélés à la probabilité de contrôle tumoral et à la probabilité de complications.

Un essai Anglais multicentrique randomisé de phase III est en cours (*MRC-RT01* : « Phase III randomized study of androgen deprivation therapy with standard versus high-dose conformal radiotherapy in patients with stage II or III prostate cancer »). Les patients inclus doivent être porteurs d'un cancer de la prostate stade T1b-3a, N0, M0. Tous les patients reçoivent une hormonothérapie néoadjuvante débutant 3-6 mois avant le traitement et poursuivie pendant toute la durée de l'irradiation. La randomisation se fait entre une irradiation conventionnelle à la dose de 64 Gy et une irradiation conformationnelle à la dose de 74 Gy. Les objectifs de l'étude sont la rechute clinique (locale et métastatique), la rechute biologique, la survie globale, le taux de complications aiguës et tardives et l'évaluation par questionnaire de la qualité de vie. Les résultats sont en attente.

Un essai Français multicentrique randomisé de phase III a eu lieu du mois d'octobre 1999 à mars 2001 (305 patients inclus). Il s'agit de l'essai PHRC 97 (ou *GETUG 06*) intitulé « Radiothérapie conformationnelle curative du cancer localisé de la prostate (N0, N-) : étude de phase III multicentrique de l'apport sur la survie sans évolution biologique ou clinique d'une augmentation de dose de 15% (80 Gy vs 70 Gy) ». C'est un essai d'évaluation de l'effet dose, sans aucune hormonothérapie (hormonothérapie non autorisée avant, pendant, ni après le traitement en dehors d'une rechute), chez des patients considérés de pronostique intermédiaire (tumeurs T1bc avec PSA ≥ 10 ng/ml ou SG ≥ 7 et tumeurs T2-T3a avec PSA < 50 ng/ml, tous score de Gleason).

Cet essai est plus audacieux en termes d'escalade de dose (randomisation entre 70 et 80 Gy prescrits au point ICRU). Dans les deux cas, l'irradiation se fait en technique conformationnelle. Le détail de l'étude et des modalités pratiques de l'irradiation sont donnés dans le chapitre « Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle ». Les inclusions sont aujourd'hui terminées et l'analyse des résultats est en cours. Les objectifs sont la comparaison à 5 ans du taux de survie sans récurrence clinique et/ou biologique, du contrôle local, du contrôle métastatique, de la survie globale, de la valeur et du délai d'obtention du Nadir du PSA, de la toxicité aiguë et tardive, de la qualité de vie.

Enfin, le Netherlands Cancer Institute (Amsterdam) a également entrepris un essai randomisé de phase III. Tous les patients sont irradiés en technique conformationnelle. La randomisation se fait entre 2 niveaux de dose sur la prostate (prescription au point ICRU) : 68 Gy versus 78 Gy. Cette étude inclut des patients de tous stades et facteurs de risque.



Au total, les effets d'une escalade de dose sont connus essentiellement sur la base d'études rétrospectives et d'études prospectives non randomisées avec un recul insuffisant. Il semble qu'on puisse atteindre, en technique conformationnelle, des doses de 75 à 81 Gy dans la loge prostatique ($\pm$ les vésicules séminales), avec un taux de complications (aiguës et chroniques) identique à celui observé avec une technique classique délivrant 70 Gy, à condition de limiter la dose au niveau du rectum. Un bénéfice de cette augmentation de dose de 10 à 15% semble apparaître pour les tumeurs dont le PSA_{initial} est > 10 ng/ml.

La seule étude de phase III publiée confirme le bénéfice thérapeutique de l'escalade de dose pour les tumeurs dont le PSA_{initial} est > 10 ng/ml, mais au prix d'une toxicité rectale plus importante que prévue. Les résultats des autres études randomisées de phase III sont en attente. Chez les patients dont le PSA initial est inférieur à 10 ng/ml, il n'existe un bénéfice à l'escalade de dose que pour ceux présentant d'autres facteurs pronostiques péjoratifs associés (stade T2b-T3 ou Score de Gleason ≥ 7 ou embolus tumorales périnerveuses sur les biopsies).

Chapitre III: Radiothérapie conventionnelle et conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité. Etude dosimétrique à partir de l'expérience Nancéienne.

1. MATERIEL ET METHODE :

Dans le but d'évaluer les bénéfices dosimétriques des différentes techniques d'irradiation de la prostate, nous avons entrepris une étude comparative de trois plans de traitement en technique conventionnelle, conformationnelle avec et sans modulation d'intensité.

Au moment où nous avons débuté ce travail, un total de 7 hommes, porteurs d'un cancer localisé de la prostate, avaient été irradiés, au Centre Alexis Vautrin, par modulation d'intensité (IMRT) à la dose de 80 Gy (point ICRU), dans le cadre d'une étude nationale multicentrique prospective non randomisée d'évaluation médico-économique.

Tous ces patients ont bénéficié de la réalisation d'un scanner en position de traitement (procubitus, contention thermoplastique), en coupes fines, permettant la reconstruction de DRR (Digitally Reconstructed Radiograph) de bonne qualité.

Pour chaque patient, nous avons répété le travail de planification inverse pour une prescription de 70 Gy au point ICRU.

Le plan de « traitement conformationnel standard » (RT3D) a été également établi par planification directe aux doses de 70 et 80 Gy.

La préparation des plans de traitement s'est faite en respectant les modalités utilisées dans l'essai français (PHRC 97) d'escalade de dose par RT3D et dans l'étude française d'évaluation médico-économique de l'IMRT. Le détail de ces modalités a été abordé dans les chapitres précédents (voir le chapitre « Le Projet Hospitalier pour la Recherche Clinique 97 (PHRC 97) ou GETUG 06 » et le chapitre « Modalités pratiques de l'IMRT au Centre Alexis Vautrin »).

Rappelons simplement que le traitement comprend deux étapes : un premier temps à 46 Gy sur CTV1 (prostate + vésicules) suivi d'un boost à 70 ou 80 Gy sur CTV2 (postate seule). Dans le cas d'une prescription à 80 Gy en RT3D, des caches rectaux sont ajoutés lors des 4 dernières séances, privant la partie postérieure du PTV2 de l'escalade de dose.

Le plan de traitement conventionnel (RT2D) a été reproduit en utilisant les DRR pour définir les limites de champs à partir des repères osseux, comme cela aurait été fait au simulateur en mode scopie. Classiquement, le traitement conventionnel réalisé au Centre Alexis Vautrin comportait une irradiation pelvienne première à 46 Gy (sauf en cas de curage, mais rarement réalisé à l'époque), suivie d'un boost par 4 champs réduits sur la loge prostatique. Nous avons conservé cette irradiation en deux temps.

Les limites des quatre grands champs pelviens ont été décrites dans le chapitre « Radiothérapie conventionnelle ». Lors de la simulation de ces grands champs, une opacification rectale et vésicale était réalisée, permettant la mise en place de caches sur les faisceaux latéraux pour protéger la partie antéro-supérieure de la vessie et la moitié postérieure du rectum. Des coupes scanographiques en nombre variable (souvent tous les

centimètres) étaient réalisées depuis le point de centrage jusqu'à la limite inférieure des champs pour étude dosimétrique.

Les champs réduits étaient simulés secondairement après la fin de la première série d'irradiation. Ces champs étaient le plus souvent carrés de 8×8 cm (la taille des bords des champs a progressivement augmenté au cours des années variant de 7 à 10 cm). La vessie et le rectum n'étaient pas opacifiés lors de ce deuxième centrage. La limite inférieure de ces champs réduits était identique à celle des grands champs (sous les ischions). Le point de centrage des champs réduits antérieur et postérieur était placé au niveau de la ligne médiane. Latéralement, la limite antérieure des champs réduits était placée au milieu de la symphyse pubienne. Le plus souvent, aucun cache n'était ajouté.

Pour reproduire de façon assez fidèle une simulation conventionnelle, nous avons repris les DRR de chacun des sept patients. Les volumes cibles (prostate et vésicules séminales) ont été effacés pour ne pas influencer le positionnement des champs. Nous avons fait apparaître les contours internes de la vessie et du rectum pour simuler l'opacification de ces deux organes. Les grands champs pelviens ont été placés à partir des repères osseux. Sur les faisceaux latéraux, les caches ont été mis en place en s'aidant de la visualisation du rectum et de la vessie. Les petits champs réduits à la loge prostatique ont été placés uniquement à partir des repères osseux, sans faire apparaître ni les volumes cibles, ni les organes à risque. Leur taille est de 8×8 cm pour les 4 champs.

La balistique conventionnelle étant reproduite, une étude dosimétrique à 70 Gy (46 Gy sur les champs pelviens suivi de 24 Gy sur la loge prostatique) a été réalisée. La principale différence entre ce « traitement conventionnel reproduit » et le « véritable traitement conventionnel » tel qu'il était réalisé auparavant réside dans la position du patient (procubitus versus décubitus) avec un déplacement antérieur des organes pelviens en décubitus ventral.

La comparaison dosimétrique des trois plans de traitement s'est faite par analyse des histogrammes dose-volume (HDV). Les techniques RT2D, RT3D et IMRT ont été comparées pour une dose prescrite de 70 Gy. Les techniques RT3D et IMRT ont été comparées pour une dose prescrite de 80 Gy.

A la fin de l'étude, un huitième patient avait bénéficié d'une irradiation par IMRT. Ce malade a été ajouté à la comparaison dosimétrique entre RT3D et IMRT, portant le nombre de cas étudiés à huit.

L'interprétation des HDV s'est faite dans le respect des recommandations du rapport ICRU 50. Pour parler de dose maximale, il faut qu'un volume significatif de l'organe étudié soit irradié à ce niveau de dose. Le volume minimal considéré comme cliniquement significatif est défini par une sphère de diamètre ≥ 15 mm (correspondant à un volume ≥ 1.8 cc).

La dose minimale est la plus petite dose observée dans l'organe étudié. Aucune limite de volume n'est recommandée par le rapport ICRU 50. Il nous a semblé, néanmoins, nécessaire de rapporter la dose minimale reçue par un volume significatif arbitrairement défini à 99 % du volume total. En effet, il ne semble pas très pertinent de juger de la qualité de l'irradiation d'un volume cible de petite taille (comme la prostate) par l'analyse d'une variation de dose sur des dixièmes de pourcentage de volume.

2. TECHNIQUES CONVENTIONNELLE, CONFORMATIONNELLE ET IMRT A 70 GY :

2.1. Couverture des volumes cibles (figures A1 à A3) :

2.1.1. PTV1 :

PTV1 est défini par la prostate plus les vésicules séminales avec une marge de 1 cm réduite à 0.5 cm en arrière vers le rectum. La dose prescrite à ce volume est de 46 Gy.

Statistiques dosimétriques pour PTV1 - Moyennes sur 7 patients (Extrêmes)

	D _{min}	D ₉₀	D ₁₀	D _{max}	D _{moyenne}	D _{médiane}	V _{95%} (%)
RT2D	49.3	53.6	71.1	71.5	66.7	70	100
	(46.8-60)	(47.7-60.1)	(70.8-71.5)	(71.3-71.9)	(64.7-69.4)	(69.6-70.4)	(100-100)
RT3D	47.3	56.6	71	71.5	66.7	69.6	99.5
	(43.3-57.5)	(48.4-65.5)	(70.4-72)	(70.8-72.7)	(64.7-68.8)	(69.2-70.3)	(98.5-100)
IMRT	52.2	59.9	70.9	72.5	67.4	69.4	100
	(45.9-64)	(50.4-67.1)	(71.7-69.5)	(70.2-74.1)	(69.6-65.3)	(68.5-70.2)	(100-100)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

D_{max} = Dose maximale / D_{min} = Dose minimale

D₉₀ = Dose couvrant ≥ 90% du volume / D₁₀ = Dose couvrant ≥ 10% du volume

V_{95%} = Pourcentage de volume recevant ≥ 95% de la dose prescrite

– RT2D :

Comme on pouvait s'y attendre, la couverture du PTV1 est bonne en technique conventionnelle, puisque les premiers 46 Gy sont amenés par les grands champs pelviens. Ainsi, tous les patients ont une dose minimale au PTV1 > à la dose prescrite.

– RT3D :

Six patients sur 7 ont une dose minimale ≥ à 95% de la dose prescrite (recommandations d'hétérogénéité du rapport ICRU 62). Pour 1 patient, l'isodose 95% ne couvre que 98% du PTV2, ce qui est un sous-dosage minime.

– IMRT :

La couverture du PTV1 est également satisfaisante puisque tous les patients ont reçu une dose minimale au PTV1 ≥ à 95% de la dose prescrite. L'IMRT assure, en moyenne, l'irradiation à plus haute dose de PTV1 (majoration D_{min}, D₉₀, D_{max}, D_{moyenne}).

– Analyse visuelle des HDV (figure A1) :

On retrouve l'équivalence des trois techniques en termes de couverture de PTV1 par l'isodose 95%. Toutefois, l'IMRT irradie un volume un peu plus important de PTV1 à haute dose.

2.1.2. PTV2 :

PTV2 est défini par la prostate seule avec une marge de 1 cm réduite à 0.5 cm en arrière vers le rectum. La dose prescrite à ce volume est de 70 Gy.

Statistiques dosimétriques pour PTV2 - Moyennes sur 7 patients (Extrêmes)

	D _{min}	D ₉₀	D ₁₀	D _{max}	D _{moyenne}	D _{médiane}	V _{95%} (%)
RT2D	59.7 (48.5-68.3)	67.5 (62.7-69.5)	71.2 (70.9-71.5)	71.5 (71.3-71.8)	69.6 (68.4-70.2)	70.5 (70.2-70.8)	94 (85-100)
RT3D	63.7 (59.8-66.2)	68 (67.3-68.5)	71.2 (70.3-72.2)	71.8 (71-73.4)	69.7 (69.1-70.5)	70.2 (69.6-71.1)	96.3 (94.3-98.2)
IMRT	66.3 (65.1-68.2)	68.2 (67.2-69.5)	71.1 (69.5-72.2)	72.4 (70.2-74.1)	70 (68.5-70.7)	70.4 (69-70.2)	97.9 (97.2-100)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

D_{max} = Dose maximale / D_{min} = Dose minimale

D₉₀ = Dose couvrant ≥ 90% du volume / D₁₀ = Dose couvrant ≥ 10% du volume

V_{95%} = Pourcentage de volume recevant ≥ 95% de la dose prescrite

– RT2D :

En technique conventionnelle, la qualité de couverture du PTV2 est, en moyenne, assez médiocre, si l'on se réfère aux recommandations du rapport ICRU 62 sur la dose minimale à apporter à la totalité du volume cible. Six patients sur sept présentent une dose minimale au PTV2 inférieure à 95 % de la dose prescrite. L'isodose 95% ne recouvre, en moyenne, que 94% du PTV2. Par ailleurs, la dose minimale au PTV2 est faible.

Les écarts-types sont importants, traduisant une grande variabilité dans la couverture du PTV2 d'un patient à l'autre.

Ces résultats s'expliquent par un phénomène de « Geographic Miss » lié à la méthode conventionnelle. Les champs réduits ont été placés sans visualisation de la prostate et les dimensions utilisées sont relativement petites, permettant difficilement de couvrir le volume cible (CTV2) majoré de ces marges. Si l'on considère le CTV2 sans ses marges, les résultats sont, bien entendu, moins mauvais avec une Dmin moyenne de 67.8 Gy (Extrêmes = 61.6 – 69.9). Six patients sur sept ont une dose minimale au CTV2 ≥ 95 % de la dose prescrite. En d'autres termes, la taille des champs réduits conventionnels permettait de couvrir convenablement la prostate mais pas les marges de sécurité autour de cet organe (repositionnement et mobilité interne).

– RT3D :

La technique conformationnelle améliore, en moyenne, la couverture minimale de PTV2 (majoration de D_{min} et D₉₀).

L'augmentation de Dmin a essentiellement concerné les patients qui présentaient les valeurs les plus faibles en technique conventionnelle. Les patients pour lesquels le Geographic Miss était le plus important sont ceux qui ont bénéficié au mieux de la technique conformationnelle. A l'inverse, les deux patients qui, en technique conventionnelle, avaient la meilleure couverture du PTV2, voient leur dose minimale paradoxalement réduite en technique conformationnelle. Nous remarquons que la totalité des 7 patients présente, en technique conformationnelle, une dose minimale au PTV2 < 95 % de la dose prescrite. L'explication peut venir du choix de la marge pour la prise en compte de la pénombre des faisceaux. Les limites de champs sont dessinées au plus près du PTV2 par BEV (Beam Eye View). Si la marge ajoutée entre le PTV2 et les caches est

insuffisante sur tout ou partie du volume, la couverture optimale du PTV2 pour répondre aux recommandations d'hétérogénéité de dose de l'ICRU semble difficile à obtenir. Malheureusement, toute majoration de marge conduirait inexorablement à une augmentation de l'irradiation des tissus sains environnants. Par ailleurs, le sous-dosage semble relativement faible puisque l'isodose 95% recouvre en moyenne 96.3% du PTV2 (Extrêmes = 94.3 – 98.2), avec un écart-type autour de cette moyenne plus faible qu'en technique conventionnelle.

– IMRT :

En modulation d'intensité, la couverture minimale de PTV2 est nettement améliorée (majoration $D_{\min}$ et D_{90}) par rapport à la RT2D. Cette amélioration concerne tous les patients mais le bénéfice est plus important pour les patients les moins bien couverts en technique conventionnelle (correction du « Geographic miss »).

Par rapport à la RT3D, la modulation d'intensité a discrètement majoré $D_{\max}$ mais la couverture de PTV2 reste très similaire entre les deux techniques (les valeurs de $D_{\min}$, D_{90} , D_{10} , D_{moyenne} et $D_{\text{médiane}}$ sont très proches).

Le strict respect des exigences du rapport ICRU 62 reste difficile puisque seulement 3 patients sur 7 présentent une $D_{\min} \geq 95\%$ de la dose prescrite. Toutefois, l'isodose 95% recouvre en moyenne 97.9% du PTV2 (Extrêmes 97.2 – 100) ce qui semble très correct. Ces valeurs sont sensiblement meilleures que pour la conformationnelle.

– Analyse visuelle des HDV (figure A3) :

Pour la RT2D, la décroissance du HDV débute plus précocément avec une pente douce initialement. A l'inverse, la RT3D et l'IMRT sont à l'origine d'une décroissance de dose plus tardive et plus brutale. Leur HDV se rapproche d'un HDV uniforme. Ainsi, le gradient de dose est augmenté dans PTV2 puisqu'on passe de $D_{\min}$ à $D_{\max}$ sur une plus petite variation de volume.

Les 3 HDV se rejoignent à partir de 90% du volume pour décroître de façon similaire. Les techniques conformationnelles avec ou sans modulation d'intensité ont donc amélioré la couverture de PTV2 sur environ 10% de son volume.

Il n'apparaît pas de grande différence entre l'IMRT et la radiothérapie conformationnelle.

2.2. Préservation des organes à risque (figures A4 à A6) :

2.2.1. Paroi rectale :

Les écarts-types autour de la moyenne des doses reçues par la paroi rectale sont importants, quelle que soit la technique d'irradiation, car le volume rectal est très variable d'un patient à l'autre. Bien que le rectum soit dessiné sur une hauteur standardisée (2 cm au-dessus et 2 cm en-dessous du CTV1) et que tous les scanners soient réalisés rectum vide, le diamètre rectal reste très variable entre les malades.

Cette constatation amène à la réflexion suivante : les contraintes de dose sur les organes à risque sont exprimées en volume relatif (% de paroi rectale ne devant pas dépasser une certaine dose). Or, pour un même volume relatif, la traduction en termes de volume absolu peut être différente entre deux patients. Il semble licite de penser que les conséquences cliniques pourraient, elles-mêmes, différer.

L'importance de l'expression des résultats dosimétriques en volume absolu devrait faire l'objet d'une attention particulière pour des organes dont le volume varie significativement entre les patients (vessie, rectum).

Statistiques dosimétriques pour le rectum - Moyennes sur 7 patients (Extrêmes)

	D _{min}	D _{max}	D _{moyenne}	D _{médiane}	V ₆₅ (%)
RT2D	35.5	70.8	53.1	50.2	22.1
	(34-38.6)	(70.5-71.1)	(50.6-56)	(46.7-57.4)	(14.8-27.2)
RT3D	5.5	69.5	38.8	36	13.1
	(1.5-8.4)	(67.2-71.5)	(32.2-44.6)	(30.3-42.8)	(5.6-20.1)
IMRT	10.3	67.4	41.9	41.7	10.7
	(3.8-18.2)	(65.9-68.9)	(34.2-47.7)	(33.5-48.5)	(5.2-16.4)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

D_{max} = Dose maximale ponctuelle / D_{min} = Dose minimale

V₆₅ = Pourcentage de volume recevant ≥ 65 Gy

Rappelons les contraintes de dose au rectum utilisées au Centre Alexis Vautrin pour une irradiation à 70 Gy :

- ✓ D_{max} ponctuelle ≤ 70 Gy.
- ✓ V₆₅ ≤ 25 % (volume rectal recevant 65 Gy ou plus ≤ 25 %).

– RT2D :

La technique conventionnelle est la plus péjorative en termes d'irradiation rectale. Elle est à l'origine des plus fortes valeurs de D_{min}, D_{max}, D_{moyenne} et D_{médiane}. Elle est également à l'origine du plus grand volume rectal irradié à haute dose (en moyenne l'isodose 65 Gy entoure 22.1% du volume rectal contre 13.1% et 10.7% en RT3D et IMRT respectivement).

Le respect des contraintes de dose se fait dans les proportions suivantes :

- ✓ D_{max} ponctuelle ≤ 70 Gy : 0 / 7 patients
- ✓ V₆₅ ≤ 25 % : 5 / 7 patients

– RT3D et IMRT:

Les techniques conformationnelles sont à l'origine d'une importante épargne rectale à tous les niveaux de dose. Leurs HDV sont nettement en-dessous de celui de la RT2D (figure A4). Le bénéfice attendu en termes de toxicité rectale est évident.

Ainsi, à 65 Gy, les techniques conformationnelles épargnent jusque 10 % de paroi rectale par rapport à RT2D. Cette différence augmente pour les moyennes et faibles doses.

La RT3D donne les plus faibles valeurs de D_{min}, D_{moyenne} et D_{médiane} alors que sa D_{max} est sensiblement plus haute qu'en IMRT. Ceci se traduit par un HDV globalement en-dessous de celui de l'IMRT, mais les deux courbes se croisent dans les hautes doses (figure A4). Au total, l'IMRT a réduit une petite portion de volume rectal exposé à forte dose, mais a augmenté le volume rectal exposé à moyennes et faibles doses. Par ailleurs, le respect des contraintes de dose est excellent, y compris en RT3D :

- ✓ D_{max} ponctuelle ≤ 70 Gy : 6 / 7 patients pour RT3D et 7/7 pour IMRT
- ✓ V₆₅ ≤ 25 % : 7 / 7 patients pour RT3D et IMRT

Il semble donc, qu'à ce niveau de prescription (70 Gy), l'IMRT n'apporte pas de bénéfice évident par rapport à la RT3D.

2.2.2. Paroi vésicale :

Les mêmes réserves concernant les variations du volume rectal peuvent être formulées pour la vessie.

Statistiques dosimétriques pour la vessie - Moyennes sur 7 patients (Extrêmes)

	D _{min}	D _{max}	D _{moyenne}	D _{médiane}	V ₆₂ (%)
RT2D	31.9	69.7	50.3	50.1	24.1
	(25.5-35.3)	(69.1-70.5)	(45.2-57.4)	(44.1-61.2)	(9.5-45)
RT3D	1.4	70	35.2	32.1	23.2
	(0.9-16.2)	(69.4-71.1)	(28.7-47.7)	(25.6-48.6)	(15.1-36.6)
IMRT	3.9	69	37	37	21.7
	(0.9-16.8)	(68-69.9)	(31.4-45.7)	(26.9-45.6)	(12.7-33.3)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

D_{max} = Dose maximale ponctuelle / D_{min} = Dose minimale

V₆₂ = Pourcentage de volume recevant ≥ 62 Gy

Rappelons les contraintes de dose à la vessie utilisées au Centre Alexis Vautrin pour une irradiation à 70 Gy :

- ✓ D_{max} ponctuelle ≤ 70 Gy.
- ✓ V₆₂ ≤ 50 % (volume vésical recevant 62 Gy ou plus ≤ 50 %).

– RT2D :

A nouveau, l'irradiation conventionnelle est la plus péjorative en termes d'irradiation vésicale. Elle est à l'origine des plus fortes valeurs de D_{min}, D_{moyenne} et D_{médiane}. Toutefois, contrairement aux observations faites au niveau rectal, la différence entre les trois techniques d'irradiation est moins importante en termes d'exposition aux hautes doses. Les HDV se resserrent à partir de 60 Gy pour se superposer au delà de 68 Gy, la D_{max} est à peu près similaire pour les trois types d'irradiation et le volume couvert par l'isodose 62 Gy n'est que modérément majoré par la RT2D (figure A5). Ce phénomène vient des faibles contraintes de dose appliquées à la vessie pour la préparation des traitements conformationnels. Comme nous l'avons vu précédemment, la vessie est un organe relativement radiorésistant. Elle ne constitue pas un frein majeur à l'escalade de dose. Donc, dans la mesure où les contraintes sont globalement respectées, l'épargne maximale de la vessie n'est pas un objectif prioritaire tant en planification directe qu'en planification indirecte. Ceci est encore plus vrai pour une prescription à 70 Gy.

En irradiation conventionnelle, les contraintes de dose sont respectées dans les proportions suivantes :

- ✓ D_{max} ponctuel ≤ 70 G : 5 / 7 patients voir 7 / 7 si on néglige les dépassements de 0.5 Gy
- ✓ V₆₂ ≤ 50 % : 7 / 7 patients

– RT3D et IMRT :

Les courbes HDV et les statistiques dosimétriques sont très proches pour les deux techniques.

Le respect des contraintes de dose est excellent :

- ✓ D_{max} ponctuel ≤ 70 G : 5 / 7 patients pour RT3D et 7/7 pour IMRT
- ✓ V₆₂ ≤ 50 % : 7 / 7 patients pour RT3D et IMRT

La RT3D est à l'origine d'un dépassement de la $D_{\max}$ chez 2 patients mais dans des proportions très modérées ($D_{\max} = 71$ Gy).
Au total, les deux modalités d'irradiation semblent équivalentes.

2.2.3. Têtes fémorales :

Statistiques dosimétriques tête fémorale - Moyennes sur 7 patients (Extrêmes)

	$D_{\min}$	$D_{\max}$	D_{moyenne}	$D_{\text{médiane}}$	V_{45} (%)
RT2D	12.14	38.17	28.1	29.4	0.6
	(8-22.5)	(30.7-52.4)	(26.9-28.9)	(28.9-30.2)	(0-3.2)
RT3D	3.8	39.6	29	34.5	0
	(0.7-6.4)	(37-42)	(24.5-31.1)	(33.4-35.4)	(0-0)
IMRT	2.6	31.8	14.6	14.8	0
	(0.7-4.4)	(28.6-41)	(11.8-23.2)	(11.3-26.5)	(0-0)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

$D_{\max}$ = Dose maximale ponctuelle / $D_{\min}$ = Dose minimale

V_{45} = Pourcentage de volume recevant ≥ 45 Gy

La contrainte de dose est respectée pour tous les patients, quelle que soit la technique employée ($V_{45} \leq 5\%$).

La balistique utilisée pour l'irradiation conformationnelle comporte 2 champs latéraux (90° et 270°) pendant toute la durée du traitement. Les HDV des têtes fémorales se rapprochent de ceux observés en technique conventionnelle (figure A6). Les contraintes de dose au fémur étant relativement peu sévères, aucun effort particulier n'a été fait dans le choix de la balistique pour sortir ce volume des champs d'irradiation.

A l'inverse, avec les champs obliques utilisés en IMRT, les têtes fémorales sont particulièrement bien épargnées, comme en témoigne le HDV.

2.3. Le degré de conformation :

Le degré de conformation (facteur de conformation pour l'isodose 95% autour du PTV2) a été calculé, pour chaque technique d'irradiation et pour chacun des patients, selon la formule de Van't Riet²⁷⁶ (voir chapitre « Critères objectifs dosimétriques et biologiques d'aide au choix d'un plan de traitement »). Les résultats moyens, pour les 7 patients, sont donnés dans le tableau suivant :

Facteur de conformation pour l'isodose 95%

	Valeurs moyennes	Extrêmes
RT2D	0.437	0.267 – 0.539
RT3D	0.747	0.618 – 0.821
IMRT	0.698	0.585 – 0.796

Les techniques conformationnelles, avec ou sans modulation d'intensité, améliorent nettement le degré de conformation. Rappelons qu'un traitement idéal verrait son isodose

de référence (95%) confondue avec le PTV, ce qui se traduirait par un degré de conformation égal à 1.

Le degré de conformation est un peu moins bon en IMRT qu'en RT3D.

2.4. Conclusion :

L'irradiation conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité utilise la technique des BEV. Cet outil permet d'améliorer la couverture du PTV2 (réduction du « geographic miss ») et protège plus efficacement les organes à risque de proximité.

Par ailleurs, on observe une augmentation du gradient des doses élevées à l'intérieur du PTV. Ainsi, l'histogramme du volume cible se rapproche d'un histogramme uniforme (irradiation idéale).

L'ensemble de ces éléments conduit à une amélioration nette du facteur de conformation par rapport à la radiothérapie conventionnelle.

Enfin, l'IMRT ne fait pas la preuve de sa supériorité dosimétrique par rapport à la radiothérapie conformationnelle pour une prescription de 70 Gy (point ICRU). Son utilisation en dehors d'une escalade de dose ne se justifie pas d'un point de vue dosimétrique. Toutefois, la planification inverse est une démarche particulièrement confortable, évitant le travail itératif et laborieux d'une planification directe qui oblige fréquemment à recommencer plusieurs fois l'ensemble du calcul dosimétrique après optimisation manuelle du plan de traitement. En ce sens, l'IMRT pourrait s'imposer également pour des traitements à dose conventionnelle.

3. TECHNIQUES CONFORMATIONNELLE ET IMRT A 80 GY :

3.1. Couverture des volumes cibles (figures B1 à B3) :

3.1.1. PTV1 :

Statistiques dosimétriques pour PTV1 - Moyennes sur 8 patients (Extrêmes)

	D _{min}	D ₉₀	D ₁₀	D _{max}	D _{moyenne}	D _{médiane}	V _{95%} (%)
RT3D	48.9	60.5	80.9	81.9	74	77.6	99.8
	(43.7-63.5)	(49.5-73)	(79.8-81.7)	(80.5-83.7)	(70.7-77.5)	(77-78.9)	(99.4-100)
IMRT	53	63.9	81	82.6	75.7	78.9	99.9
	(45-64.3)	(53-74.4)	(80.3-82.7)	(81.4-85.1)	(71.9-78.3)	(76.9-80.4)	(99.1-100)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

D_{max} = Dose maximale / D_{min} = Dose minimale

D₉₀ = Dose couvrant ≥ 90% du volume / D₁₀ = Dose couvrant ≥ 10% du volume

V_{95 %} = Pourcentage de volume recevant ≥ 95% de la dose prescrite

Les deux techniques assurent une irradiation satisfaisante de PTV1. Pour tous les patients, la totalité de ce volume reçoit une dose ≥ à 95% de la dose prescrite, quel que soit le type d'irradiation considéré. Toutefois, l'IMRT assure une meilleure irradiation de PTV1 puisque D_{min}, D₉₀, D_{moyenne} et D_{médiane} sont augmentées. Son HDV est au-dessus de celui de la RT3D (figure B1). Les courbes se rejoignent dans les très hautes doses pour terminer sur le même point chaud autour de 82 Gy.

3.1.2. PTV2 :

Statistiques dosimétriques pour PTV2 - Moyennes sur 8 patients (Extrêmes)

	D _{min}	D ₉₀	D ₁₀	D _{max}	D _{moyenne}	D _{médiane}	V _{95%} (%)
RT3D	70.9	75.1	81.1	81.7	78.2	78.9	84.3
	(68.5-72.7)	(74.3-76)	(80.1-82.2)	(80.5-83.3)	(77.3-78.8)	(78-79.5)	(79.8-89.7)
IMRT	74.3	77	81.2	82.6	79.1	79.6	94.8
	(73.5-76.3)	(76.1-78.5)	(80.4-82.9)	(81.4-85.1)	(78.4-80.8)	(78.7-81.2)	(91-99.5)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

D_{max} = Dose maximale / D_{min} = Dose minimale

D₉₀ = Dose couvrant ≥ 90% du volume / D₁₀ = Dose couvrant ≥ 10% du volume

V_{95 %} = Pourcentage de volume recevant ≥ 95% de la dose prescrite

Rappelons les contraintes de dose au PTV2 utilisées au Centre Alexis Vautrin pour une irradiation à 80 Gy :

- ✓ D_{min} ≥ 72 Gy (soit D_{min} ≥ 90% de la dose prescrite).
- ✓ V₇₆ ≥ 85% ou V_{95%} ≥ 85% (soit ≥ 85% de PTV2 doit recevoir ≥ 95% de la dose prescrite).

On retrouve la supériorité de l'IMRT pour l'irradiation de PTV2. Les valeurs moyennes de D_{min}, D₉₀, D_{moyenne} et D_{médiane} sont augmentées par cette technique. Le HDV de l'IMRT est au-dessus de celui de la RT3D (figure B2) et, à nouveau, les courbes se rejoignent dans

les très hautes doses pour aboutir à une dose maximale à peu près similaire ($D_{\max}$ IMRT > $D_{\max}$ RT3D).

Le rapprochement des HDV dans les hautes doses (région des petits volumes irradiés à haute dose) s'explique par les modalités de réalisation de l'escalade de dose en RT3D. Sur les 4 dernières séances, le rectum est entièrement protégé sur tous les faisceaux. Ces protections cachent la région postérieure du PTV, privant ce volume d'une partie de l'escalade de dose. Toutefois, la région antérieure bénéficie pleinement des dernières séances, ce qui permet aux isodoses élevées d'envelopper, au moins en partie, ce volume.

La $D_{\min}$ est nettement améliorée par modulation d'intensité, ce qui permet de mieux respecter les objectifs dosimétriques fixés. Ainsi, en moyenne, $D_{\min}$ est ≥ 72 Gy pour l'IMRT (74.3 Gy) mais pas pour la RT3D (70.9 Gy). De même, l'IMRT a nettement majoré le volume de PTV2 recevant 76 Gy ou plus (V_{76} passe de 84.3% pour la RT3D versus 94.8% pour l'IMRT).

Les objectifs de dose sont respectés dans les proportions suivantes :

- ✓ $D_{\min} \geq 72$ Gy : 3/8 patients en RT3D versus 8/8 en IMRT
- ✓ $V_{76} \geq 85\%$: 4/8 patients en RT3D versus 8/8 en IMRT

Lorsqu'on observe la répartition des courbes isodoses sur coupes scanographiques, on voit apparaître, en IMRT, la concavité des isodoses qui épousent la forme du rectum (figures C1 et C2).

Par exemple, pour un traitement par modulation d'intensité, l'isodose 76 Gy ($D_{\max}$ rectale) passe en avant de la paroi rectale, à peu près à même distance du rectum qu'en RT3D. Elle est alors en plein PTV. Toutefois, en IMRT, cette isodose s'étend latéralement et vers l'arrière créant une concavité, pour finalement sortir du PTV dans sa partie la plus postérieure. A l'inverse, en RT3D, l'extension est exclusivement latérale, créant un volume ovoïde qui reste à l'intérieur du PTV. Le volume cible couvert par l'isodose 76 Gy est donc nettement augmenté dans sa partie postérieure, grâce à la modulation d'intensité. Ce qui est observé pour l'isodose 76 Gy est vrai pour toutes les isodoses qui passent dans le PTV et même au delà. L'ensemble des isodoses, jusqu'aux doses moyennes (40 Gy), épouse une concavité postérieure. Plus la dose s'élève et plus la concavité est marquée. Enfin, notons que l'extension des isodoses, en IMRT, se fait non seulement en arrière de part et d'autre du rectum, mais également latéralement et en avant. Ainsi, les isodoses élevées débordent sur la symphyse pubienne pour amener l'isodose 80 Gy à la limite antérieure du PTV, alors que cette isodose reste à l'intérieur du PTV en RT3D. Au total, c'est tout le volume cible qui est mieux couvert par les isodoses élevées.

3.2. Préservation des organes à risque (figures B4 à B6) :

3.2.1. Paroi rectale :

Statistiques dosimétriques pour le rectum - Moyennes sur 8 patients (Extrêmes)

	$D_{\min}$	$D_{\max}$	D_{moyenne}	$D_{\text{médiane}}$	$V_{72} (\%)$
RT3D	6.2	73.5	40.2	37	8.1
	(4.1-9)	(71-75.9)	(33.3-47.3)	(30.9-45.5)	(2.4-16)
IMRT	9.5	74.9	44.5	43.9	12.4
	(5-14.3)	(74-76.6)	(40.3-49.3)	(37.6-50.1)	(8.1-18.1)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

$D_{\max}$ = Dose maximale ponctuelle / $D_{\min}$ = Dose minimale

V_{72} = Pourcentage de volume recevant ≥ 72 Gy

Les deux techniques permettent de respecter correctement les contraintes de dose au rectum, établies au Centre Alexis Vautrin :

- ✓ $D_{\max} \leq 76$ Gy : 8/8 patients pour RT3D et 7/8 pour IMRT
- ✓ $V_{72} \leq 25\%$: 8/8 pour RT3D et IMRT

Toutefois, l'IMRT conduit à l'irradiation d'un plus grand volume de paroi rectale, à tous les niveaux de dose. Les valeurs de $D_{\min}$, $D_{\max}$, D_{moyenne} , $D_{\text{médiane}}$ ainsi que V_{72} sont majorées par la modulation d'intensité. Le HDV rectal, en IMRT, est constamment au-dessus de celui obtenu par RT3D (figure B4). C'est pour les doses intermédiaires (25-70 Gy) que la différence est la plus importante.

Nous avons vu précédemment qu'en IMRT les isodoses élevées prennent une forme concave pour épargner le rectum, tout en irradiant la région postérieure du PTV. Ainsi, la couverture du PTV est améliorée, tout en respectant les contraintes de dose au rectum. Malheureusement, les isodoses moins élevées, situées à l'extérieur du PTV, suivent également cette concavité postérieure. Ceci est particulièrement vrai pour les doses moyennes (exemple 65 Gy) qui passent à travers le rectum et dont l'extension postérieure et latérale conduit à irradier un plus grand volume de paroi rectale (figures C1 et C2).

En d'autres termes, l'amélioration de la couverture du PTV, par IMRT, s'est faite au détriment de l'irradiation rectale aux doses moyennes. Toutefois, les contraintes de dose au rectum restent largement respectées. En fait, tout se passe comme si la modulation d'intensité, pour améliorer la couverture de PTV2, avait autorisé un bombement du HDV rectal dans sa partie centrale, tout en maintenant la $D_{\max}$ en-dessous de sa valeur seuil.

Pour espérer améliorer la couverture de PTV2 par RT3D, il faudrait disposer les caches plus partiellement sur le rectum en fin d'irradiation. Toutefois, ceci s'accompagnerait inmanquablement d'une augmentation du volume rectal irradié à haute dose. Un travail itératif et laborieux d'optimisation peut se concevoir pour essayer de trouver la place optimale des caches rectaux pour irradier au mieux le PTV tout en respectant les contraintes de dose au rectum.

Cette expérience a été menée sur 1 patient. L'irradiation conformationnelle a été optimisée en reculant de 6 mm les caches rectaux placés lors des 4 dernières séances (RT3D-6mm). Les HDV (figure B8) montrent que la couverture du PTV est améliorée ($D_{\min} = 71.5$ Gy pour RT3D-6mm versus 69.5 Gy pour RT3D). Toutefois, la radiothérapie conformationnelle optimisée n'atteint pas les résultats de l'IMRT ($D_{\min}$ IMRT = 74 Gy). De plus, le recul des caches rectaux s'accompagne d'une majoration nette de l'irradiation rectale à haute dose. Le HDV rectal de la RT3D-6mm dépasse le HDV rectal de l'IMRT à partir de 74 Gy et aboutit à une $D_{\max}$ de 76 Gy (la limite de dose maximale au rectum est atteinte). Il est clair que, même après optimisation, le traitement conformationnel ne pourra pas assurer la même qualité de couverture du volume cible que l'IMRT, tout en respectant les limites de dose au rectum.

Par ailleurs, en moyenne sur les 8 patients, nous observons que la $D_{\max}$ rectale est plus faible en RT3D qu'en IMRT (73.5 Gy versus 74.9 Gy). La planification directe (intervention humaine) a conduit à plus de réserves vis-à-vis du rectum. Bien que la contrainte de dose maximale ait toujours été respectée en RT3D (parfois largement avec une $D_{\max}$ à 71 Gy pour un patient), il semble que l'option du sous-dosage du PTV ait été préférée à celle d'une augmentation de la $D_{\max}$.

3.2.2. Paroi vésicale :

Statistiques dosimétriques pour la vessie - Moyennes sur 8 patients (Extrêmes)

	D _{min}	D _{max}	D _{moyenne}	D _{médiane}	V ₇₀ (%)
RT3D	3.9	79.9	38	33.5	21.6
	(1.1-16.5)	(78.9-81.8)	(31.4-52)	(26.6-51.5)	(14.3-34.3)
IMRT	2.5	78.9	39.4	37.2	20
	(1.1-5.3)	(77.3-80.9)	(32.2-49.4)	(27.7-49.3)	(15.6-33.2)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

D_{max} = Dose maximale ponctuelle / D_{min} = Dose minimale

V₇₀ = Pourcentage de volume recevant ≥ 70 Gy

Rappelons les contraintes de dose à la vessie utilisées au Centre Alexis Vautrin pour une irradiation à 80 Gy :

- ✓ D_{max} ponctuelle ≤ 80 Gy.
- ✓ V₇₀ ≤ 50 % (volume vésical recevant 70 Gy ou plus ≤ 50 %).

Les HDV sont très superposables entre les deux techniques.

Les contraintes de dose à la vessie sont totalement respectées concernant la limitation du volume irradié à 70 Gy ou plus. Deux patients en RT3D et un patient en IMRT ont une D_{max} qui dépasse très discètement 80 Gy (dépassement < 1 Gy).

Il il y a eu, en RT3D, moins de réserve à monter la D_{max} vésicale à sa valeur seuil, par rapport à ce qu'on a pu observer pour le rectum.

3.2.3. Têtes fémorales :

Statistiques dosimétriques tête fémorale - Moyennes sur 8 patients (Extrêmes)

	D _{min}	D _{max}	D _{moyenne}	D _{médiane}	V ₅₅ (%)
RT3D	4.8	44.3	46.1	31.7	0
	(0.6-6.7)	(41.4-48.5)	(41.5-53.7)	(26.5-34.3)	(0-0)
IMRT	3.4	36.3	17.2	17.9	0
	(0.8-5.1)	(31.5-46)	(14.3-25.3)	(13-29)	(0-0)

Toutes les doses sont exprimées en Gy

D_{max} = Dose maximale ponctuelle / D_{min} = Dose minimale

V₅₅ = Pourcentage de volume recevant ≥ 55 Gy

La contrainte de dose est respectée pour tous les patients, quelle que soit la technique employée (V₅₅ ≤ 5 %).

On retrouve la meilleure protection des têtes fémorales en modulation d'intensité grâce à la balistique oblique (figure B6).

3.3. Le degré de conformation :

Facteur de conformation pour l'isodose 95%

	Valeurs moyennes	Extrêmes
RT3D	0.713	0.582 – 0.771
IMRT	0.708	0.636 – 0.870

Les degrés de conformation sont très proches pour les deux techniques. Cette fois encore, celui de la RT3D est sensiblement meilleur que celui de l'IMRT.

Pour trouver une explication à ce phénomène, il faut rappeler la formule de Van't Riet ²⁷⁶ (voir chapitre « Critères objectifs dosimétriques et biologiques d'aide au choix d'un plan de traitement ») :

$$\text{Degré de conformation} = [V_{\text{PTV, Ref}} / V_{\text{PTV}}] \times [V_{\text{PTV, Ref}} / V_{\text{Ref}}]$$

avec :

$V_{\text{PTV, Ref}}$ = volume du PTV recevant une dose $\geq$ à la dose de référence (95% de la dose prescrite)

V_{PTV} = volume du PTV

V_{Ref} = volume de l'isodose de référence

Nous savons que l'IMRT par rapport à la RT3D, grâce à la concavité des isodoses, augmente le volume de PTV englobé par l'isodose 95% (majoration $V_{\text{PTV, Ref}}$) ainsi que le volume de l'isodose 95% (majoration V_{Ref}). Une réduction du degré de conformation en IMRT traduit donc une augmentation proportionnellement plus importante du volume de l'isodose 95% que du volume de PTV couvert par cette isodose. En d'autres termes, pour améliorer la couverture du PTV par l'isodose 95%, la modulation d'intensité a étendu cette isodose vers l'arrière mais aussi et surtout latéralement et vers l'avant, en dehors du volume cible. Ce débordement antérieur et latéral de l'isodose 95% est nettement visible sur les figures C1 et C2.

Pour mieux appréhender ce phénomène, nous avons calculé, pour chaque patient et pour chaque technique, la différence entre le volume de l'isodose 95% et le volume de PTV2 couvert par cette isodose. Cette valeur représente le volume, hors PTV2, couvert par l'isodose 95%. C'est le volume de débordement de l'isodose 95% en dehors du PTV2 ($V_{95\% \text{ hors PTV2}}$).

Les résultats sont :

- RT3D : $V_{95\% \text{ hors PTV2}} = 24.6 \text{ cc}$ (Extrêmes 7.8 – 33.5 cc)
- IMRT : $V_{95\% \text{ hors PTV2}} = 54.9 \text{ cc}$ (Extrêmes 14.5 – 101.8 cc)

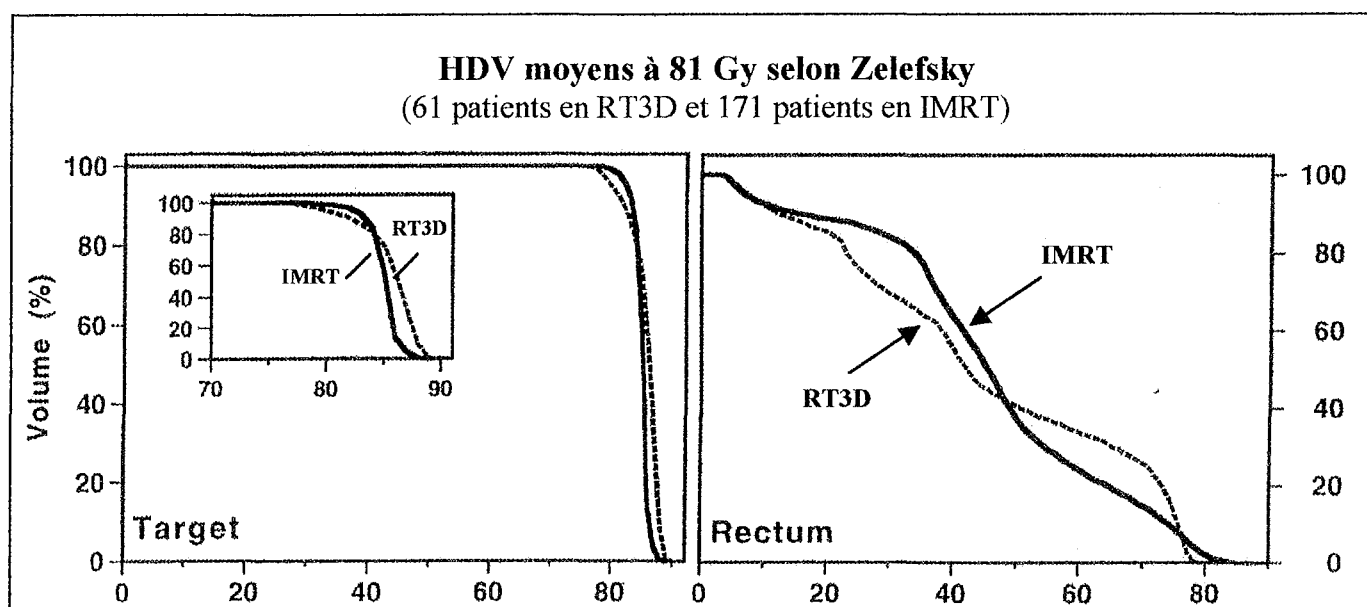
En effet, on constate qu'en technique IMRT l'isodose 95% déborde plus largement du PTV2 qu'en RT3D.

Remarquons, par ailleurs, que l'IMRT, avec la multiplication des portes d'entrées des faisceaux à la peau du patient, est également à l'origine d'un étalement des faibles doses. Un plus grand volume de patient est irradié à faible dose. Ceci est confirmé par l'analyse des HDV du contour externe des patients (figure B7).

3.4. Conclusion :

L'IMRT est la seule technique permettant la réalisation d'isodoses concaves. Ainsi, les isodoses élevées peuvent s'étendre vers l'arrière pour mieux couvrir le PTV, tout en évitant le rectum. Ce mouvement postérieur des isodoses est responsable d'une majoration discrète de l'irradiation rectale à doses moyennes, les contraintes de dose au rectum étant toujours respectées. La conséquence attendue est une amélioration du contrôle local sans majoration de la toxicité rectale. Le bénéfice antitumoral paraît d'autant plus prometteur que l'IMRT améliore, par rapport à la RT3D, la qualité de l'escalade de dose dans la partie postérieure du PTV. La répartition des hautes doses est alors plus uniforme dans la glande. Or, il est établi que la région postérieure de la prostate est celle où se développent principalement les cancers.

Zelevsky ¹²³ a observé, lors d'une escalade de dose à 81 Gy, une amélioration de la couverture du PTV mais également une réduction du volume rectal irradié à haute dose, lorsqu'on planifie le traitement en IMRT plutôt qu'en RT3D. Ces résultats peuvent paraître contradictoires avec les constatations que nous avons faites sur la majoration de l'irradiation rectale en modulation d'intensité.



L'équipe New-Yorkaise, lors d'une RT3D, met en place des caches rectaux à partir de 72 Gy, pour les 5 dernières séances (1.8 Gy/séance). Mais la prescription est faite sur l'isodose d'enveloppe du PTV. Aussi, la dose correspondante, au point ICRU, est plus importante (majoration de plus de 7% d'après les auteurs). Les caches rectaux sont donc placés à partir d'une dose de plus de 77 Gy au centre du PTV. Il est bien évident, dans ces conditions, que l'irradiation amène une dose plus importante au rectum que celle pratiquée au Centre Alexis Vautrin. On peut comprendre, alors, qu'une irradiation par IMRT puisse amener un bénéfice dosimétrique sur le rectum. L'analyse visuelle des HDV proposés par Zelevsky montre bien que la paroi rectale reçoit, en technique conformationnelle, des doses plus élevées au rectum que dans notre institution ($V_{72} \approx 20\%$ et $D_{\max} \approx 78$ Gy).

La réduction de toxicité rectale récemment rapportée par le même auteur ²⁴¹ chez 272 patients traités par IMRT doit être analysée avec la même prudence puisque, comme nous venons de le dire, les doses apportées au rectum, en technique conformationnelle, sont probablement plus importantes dans cette équipe que dans la nôtre.

Au total, nous n'observerons probablement pas de réduction de la toxicité rectale dans notre centre. Nous pouvons espérer une amélioration du contrôle local. Par ailleurs, si la majoration du volume rectal irradié à doses moyennes ne s'accompagne pas d'une augmentation des toxicités, une escalade de dose supplémentaire pourrait être envisagée, toujours dans le respect des contraintes de dose établies pour cet organe.

Comparaison RT2D, RT3D et IMRT à 70 Gy

Figure A1

PTV1 (moyennes)

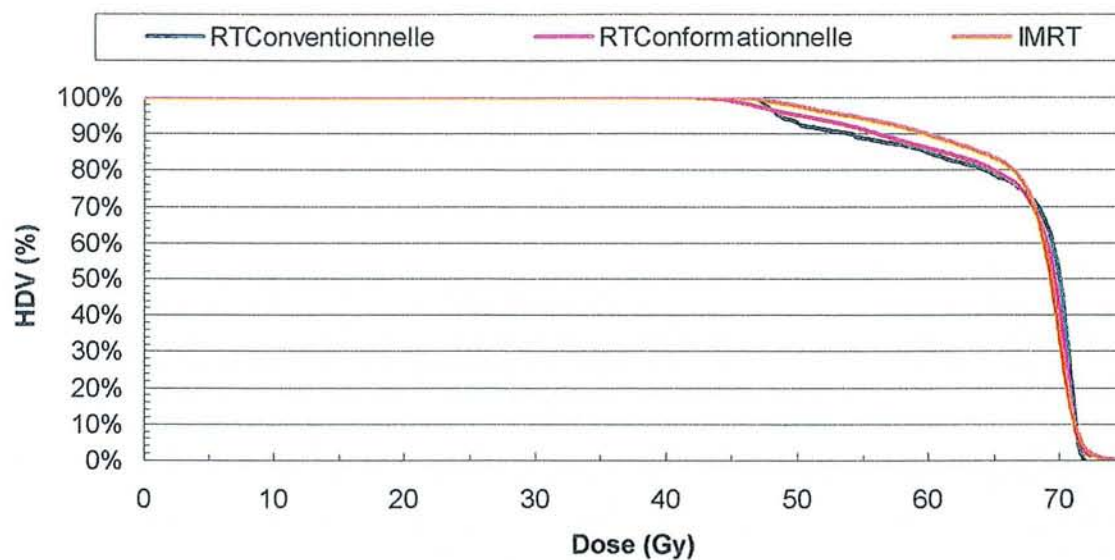


Figure A2

PTV2 (moyennes)

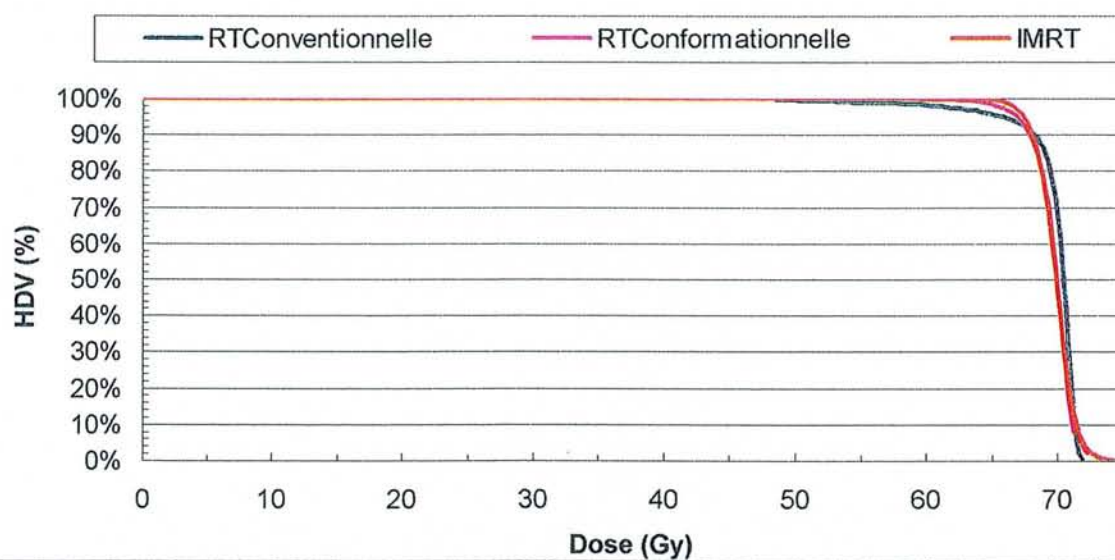


Figure A3

CTV2 (moyennes)

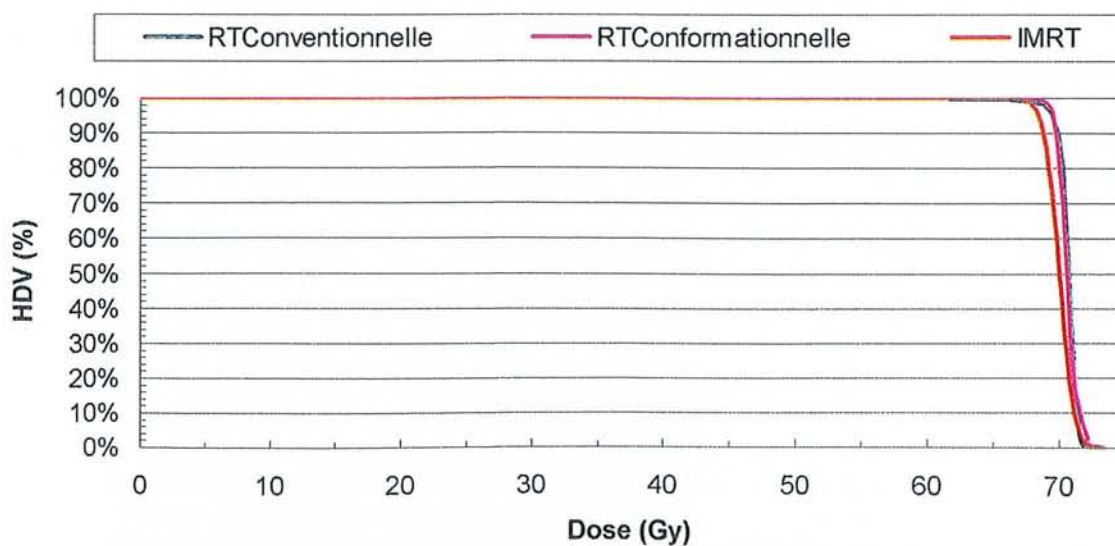


Figure A4

Paroi rectale (moyennes)

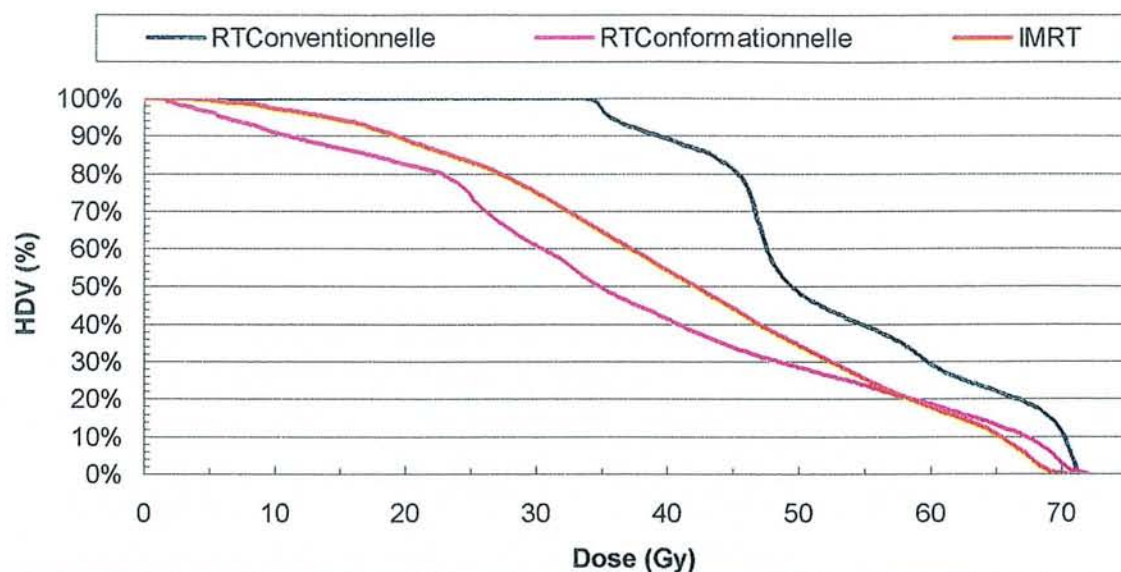


Figure A5

Paroi vésicale (moyennes)

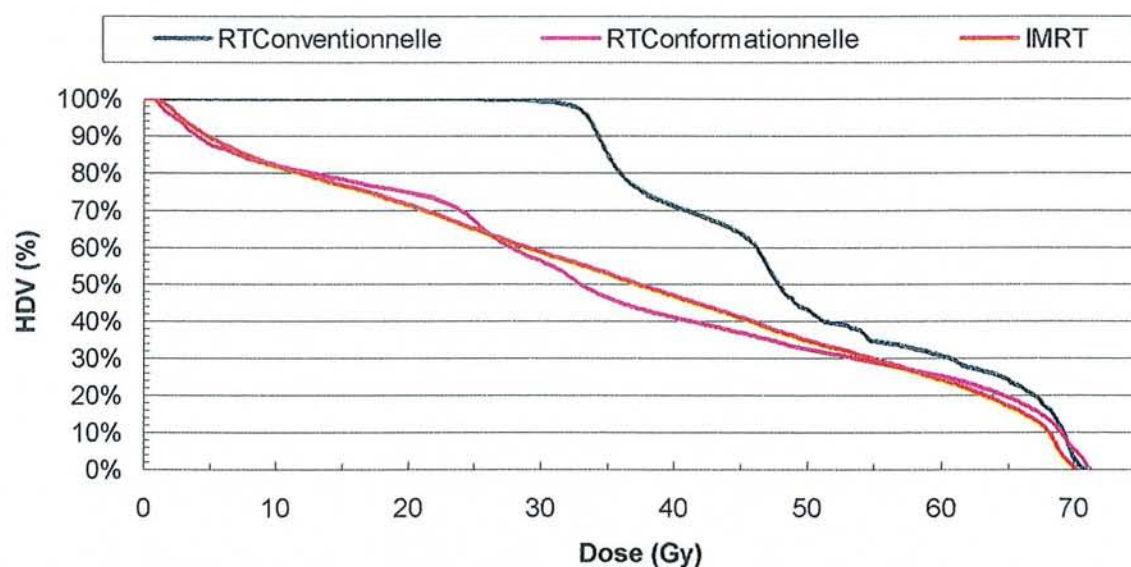


Figure A6

Tête fémorale (moyennes)

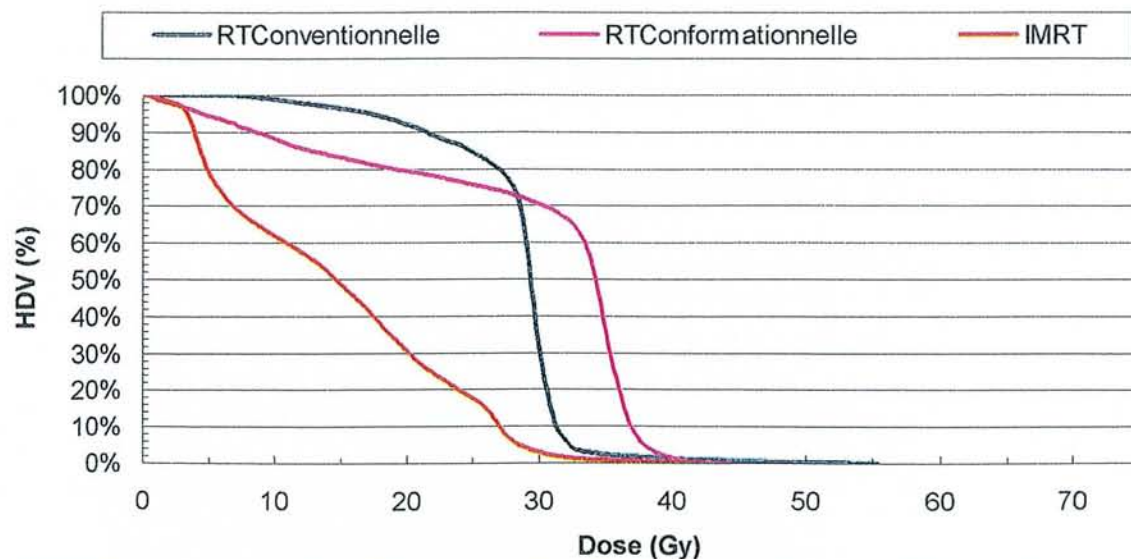


Figure B1

PTV1 (moyennes)

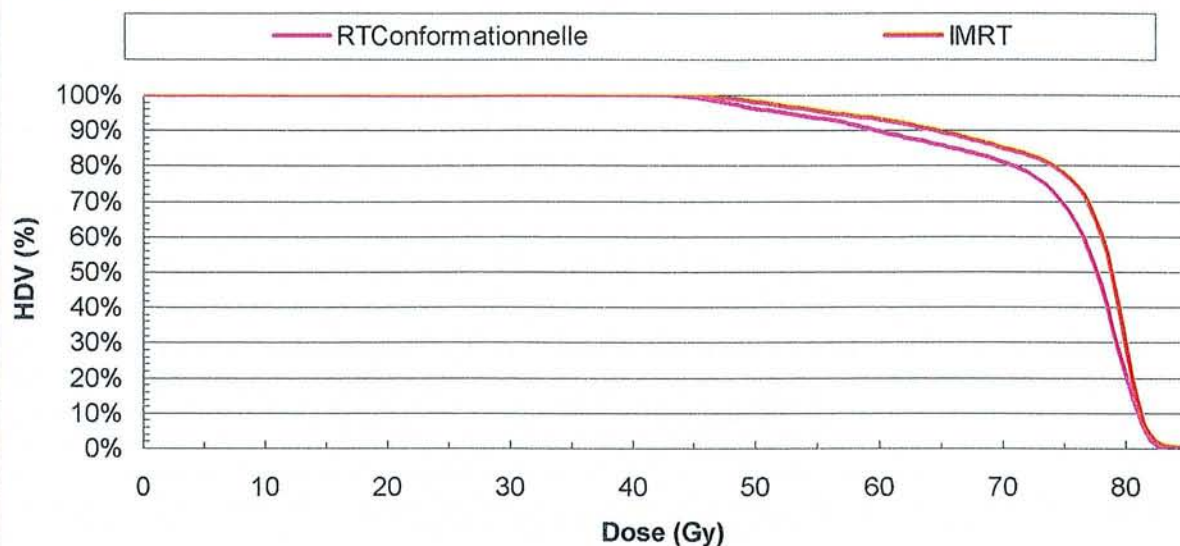


Figure B2

PTV2 (moyennes)

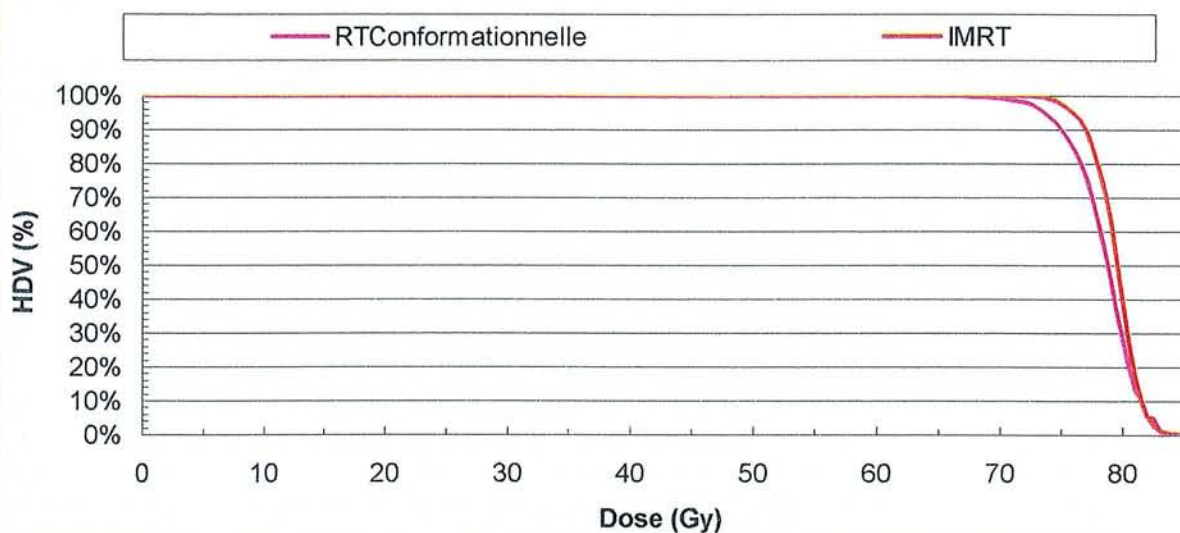


Figure B3

CTV2 (moyennes)

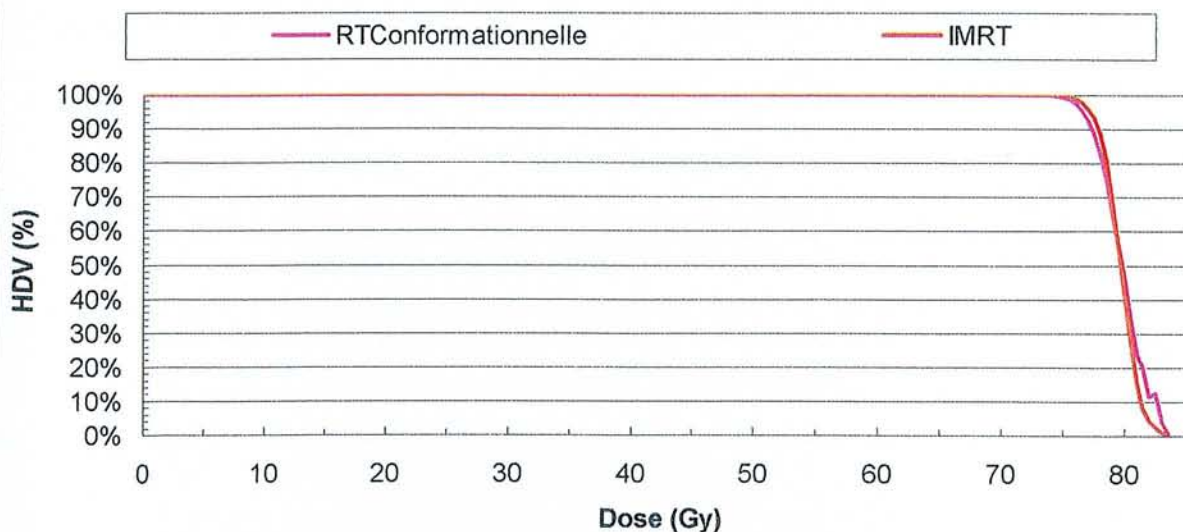


Figure B4

Paroi rectale (moyennes)

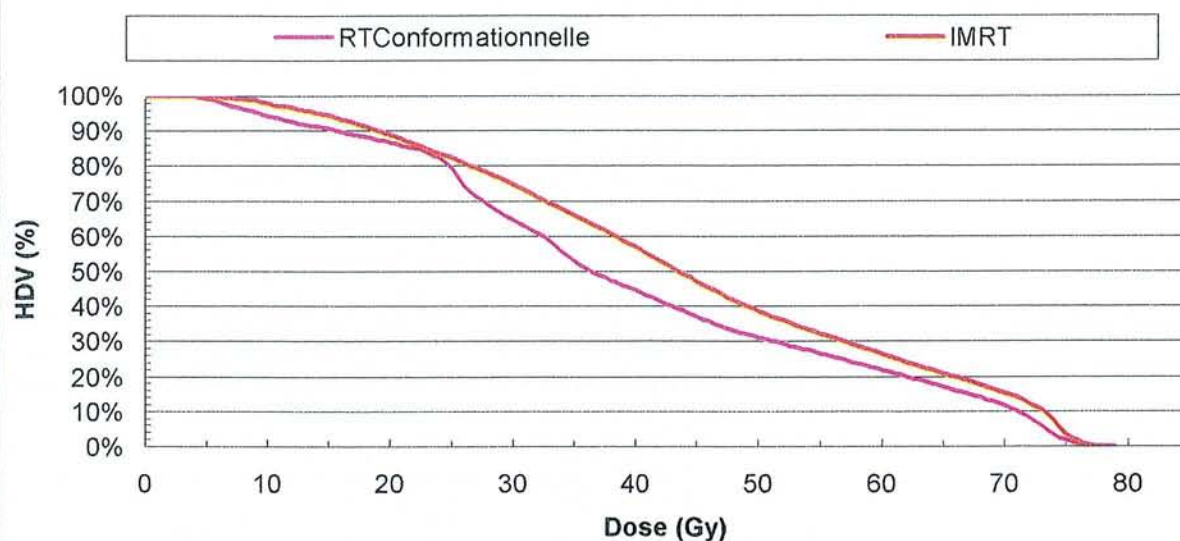


Figure B5

Paroi vésicale (moyennes)

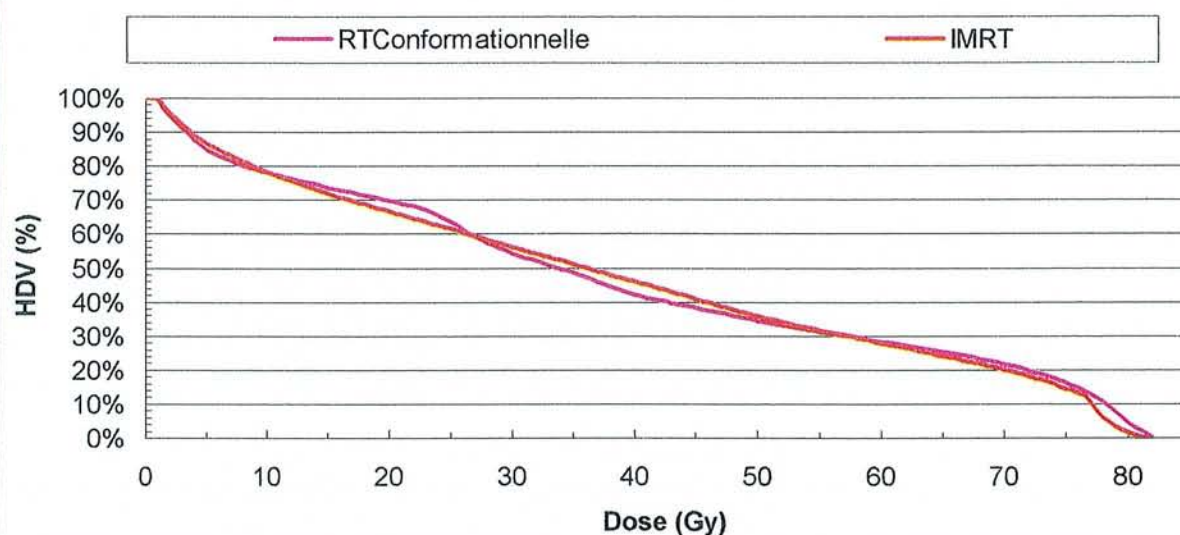
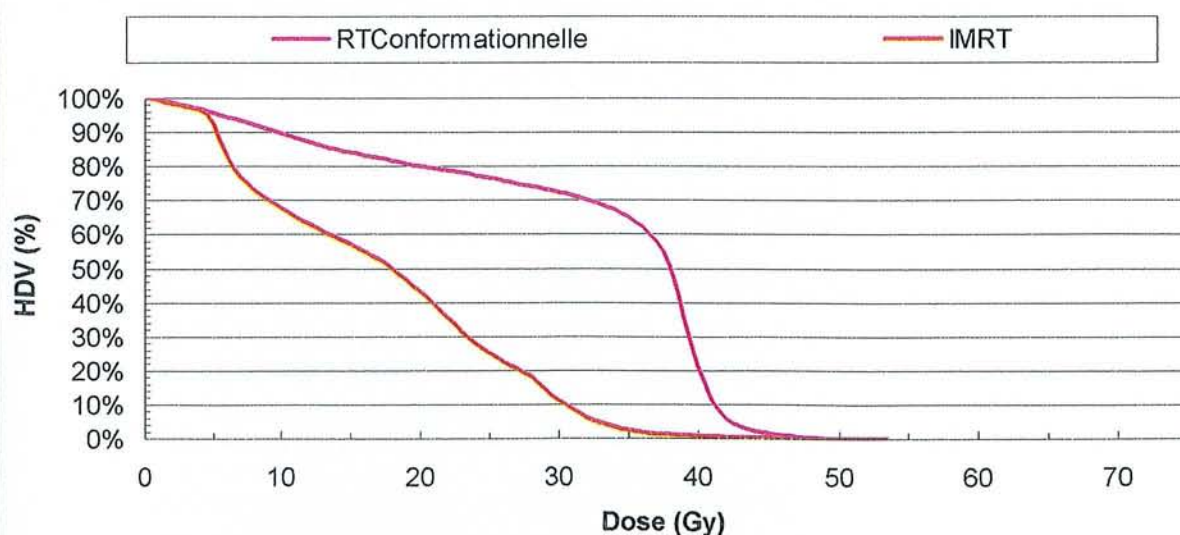


Figure B6

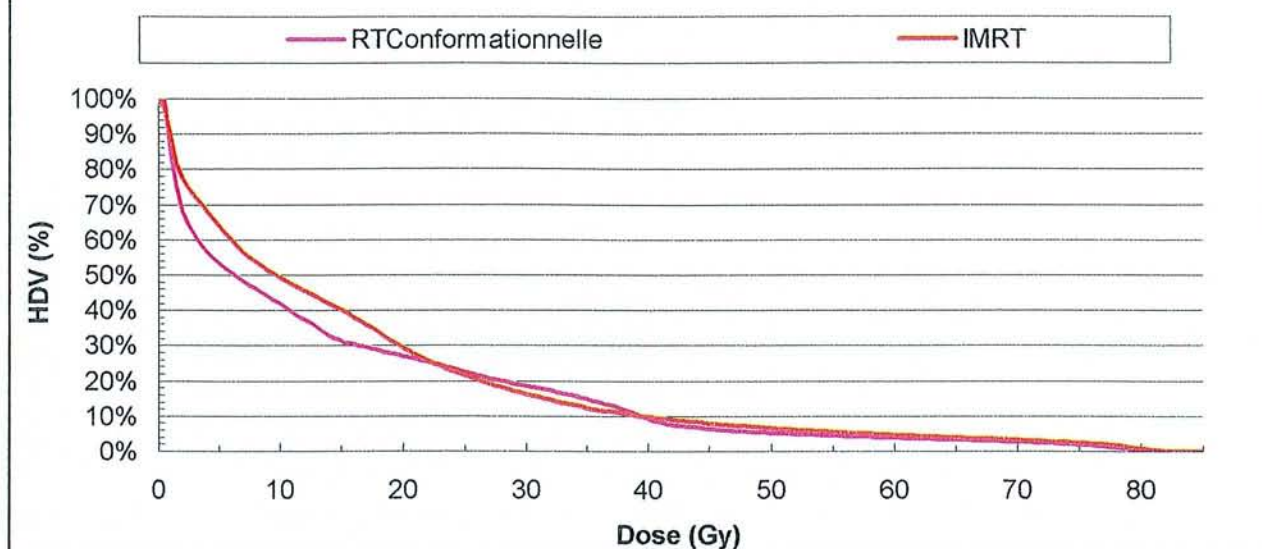
Tête fémorale droite (moyennes)



Comparaison RT3D et IMRT à 80 Gy

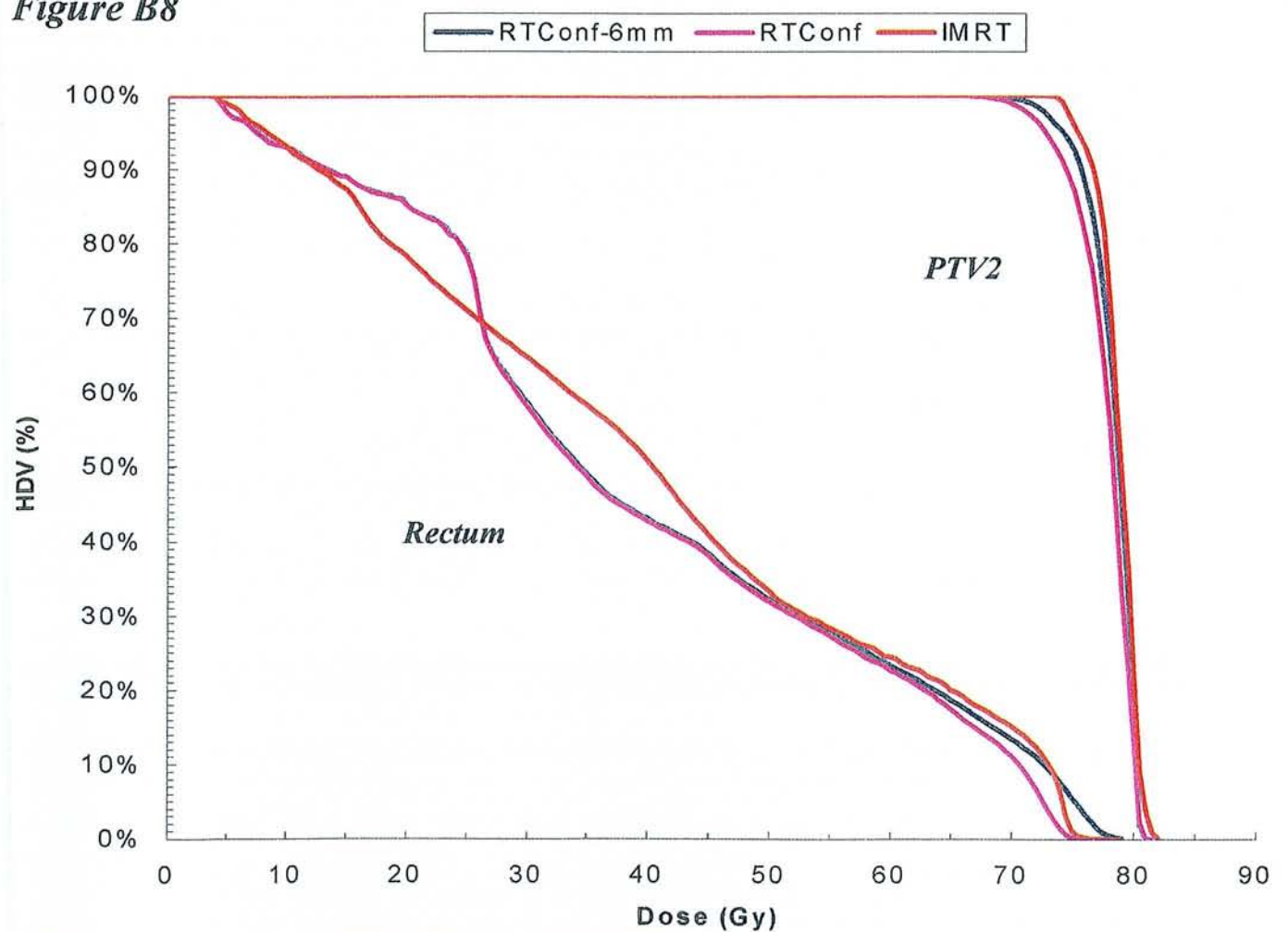
Figure B7

Contour externe (moyennes)



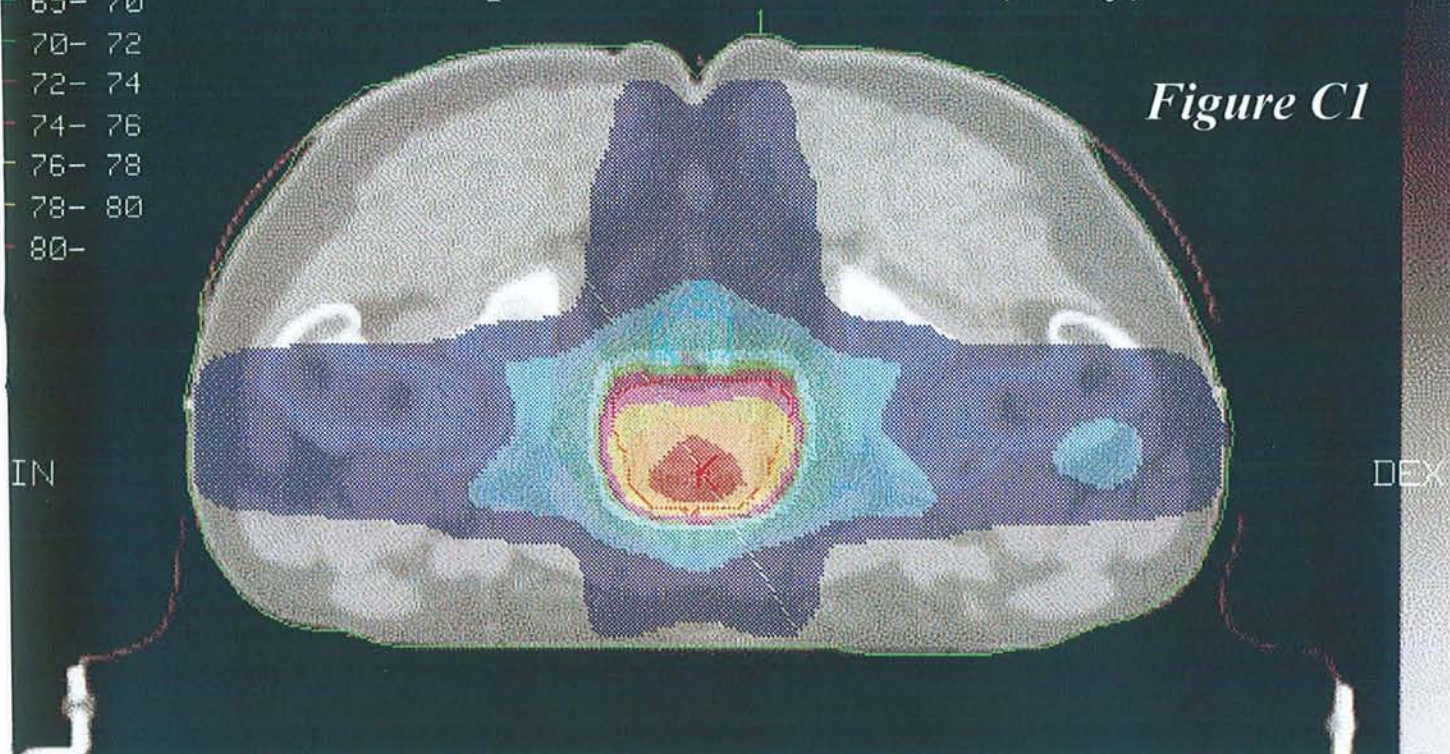
Etude avec RT3D optimisée

Figure B8



Courbes isodoses **Radiothérapie conformationnelle (80Gy)**

Figure C1



Courbes isodoses **IMRT (80Gy)**

Figure C2



Chapitre IV: La radiothérapie conformationnelle au Centre Alexis Vautrin – Analyse rétrospective des résultats préliminaires et comparaison avec la radiothérapie conventionnelle.

1. INTRODUCTION ET METHODOLOGIE :

Le centre Alexis Vautrin est l'un des précurseurs du développement de la radiothérapie conformationnelle en France. Il a coordonné le premier essai Français multicentrique évaluant la faisabilité d'une escalade de dose (PHRC 95) ainsi que l'essai de phase III comparant 70 Gy versus 80 Gy (PHRC 97). Ces deux essais sont présentés dans le chapitre « Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle ».

L'expérience acquise dans ce domaine autorise, aujourd'hui, la publication de résultats préliminaires.

L'objectif de cette étude est d'analyser de façon rétrospective les résultats du traitement, mené au Centre Alexis Vautrin, par radiothérapie exclusive ($\pm$ hormonothérapie), des cancers localisés de la prostate. Nous proposerons, dans un premier temps, les résultats de la radiothérapie conformationnelle, puis nous les comparerons à ceux obtenus, antérieurement, par radiothérapie conventionnelle.

Pour rendre comparable les 2 populations étudiées (radiothérapie conventionnelle et radiothérapie conformationnelle), des critères communs d'inclusion et d'exclusion ont été respectés pour l'ensemble des patients :

- ✓ Cancer de la prostate histologiquement prouvé (exclusion en l'absence de compte-rendu anatomopathologique)

- ✓ Tumeur localisée à la prostate :

- Stade T : T1 ; T2 ; pT3 (sur biopsie)

L'absence d'évaluation initiale du stade T est un facteur d'exclusion.

Le stade T a été redéfini, pour tous les patients, selon la classification TNM 1997 (voir annexes), à partir des descriptions cliniques disponibles dans le dossier.

Les tumeurs T3 clinique ou radiologique sont exclues de l'analyse. Toutefois, tenant compte de l'évolution dans le temps de la qualité des examens anatomopathologiques, avec l'absence d'information sur le franchissement capsulaire microscopique dans les dossiers les plus anciens, il nous a semblé équitable de ne pas exclure les tumeurs pT3. L'objectif est de ne pas surestimer les résultats de la conformationnelle en excluant les pT3 sur des données histologiques non disponibles en conventionnelle.

- Stades N et M :

- ⇒ N0 (si scanner pelvien réalisé) et/ou N- (si curage ilio-obturateur réalisé)

- ⇒ M0 (scintigraphie osseuse et radiographie pulmonaire normales si réalisées)

Les patients sont exclus en l'absence d'évaluation initiale de l'extension extra-prostatique associée à une rechute clinique et/ou biologique après traitement. En effet, en cas de rechute après traitement, on peut considérer qu'un bilan initial

incomplet a été à l'origine d'une sous-estimation du stade initial de la maladie. Le patient a peut-être été traité alors qu'il présentait déjà des métastases ganglionnaires ou viscérales, avant irradiation. A l'inverse, chez un patient qui n'a pas rechuté, un bilan initial incomplet ne peut pas être suspect de sous-stadification.

L'absence d'évaluation du statut ganglionnaire est considéré comme facteur d'exclusion uniquement si le risque d'envahissement initial est $\geq 10\%$ selon les tables de Partin (voir chapitre « Association des facteurs pronostiques préthérapeutiques »). Si ce risque est $< 10\%$, un statut Nx initial n'est pas un facteur d'exclusion.

L'exploration ganglionnaire a évolué au cours du temps, associant lymphographie (rarement), scanner abdominopelvien et curage pelvien pour les dossiers les plus récents (c'est à dire, principalement, les patients traités par radiothérapie conformationnelle). Le curage était réservé, théoriquement, aux patients avec un risque $\geq 10\%$ d'envahissement ganglionnaire, sur la base des facteurs pronostiques préthérapeutiques. Sa négativité devait permettre de ne pas irradier les aires ganglionnaires pelviennes.

La réalisation d'un seul de ces examens suffit pour considérer qu'une exploration ganglionnaire initiale a été réalisée. Toutefois, nous conserverons à l'esprit la faible fréquence de réalisation des curages, dans le bras radiothérapie conventionnelle. Ceci a conduit à l'irradiation pelvienne première presque systématiquement.

Trois patients (2 dans le groupe conformationnel et 1 dans le groupe conventionnel) ont présenté une micrométastase unique au curage et ont bénéficié d'un traitement curatif par irradiation. Ils n'ont pas été exclus de l'analyse.

Le risque de métastases à distance étant essentiellement osseux, le seul examen complémentaire indispensable à l'évaluation initiale du statut M est la scintigraphie osseuse. L'absence de radiographie pulmonaire n'est pas un facteur d'exclusion.

- ✓ Présence dans le dossier médical de l'ensemble des facteurs pronostiques préthérapeutiques indispensables au classement des patients en groupes pronostiques. Les groupes pronostiques retenus sont ceux définis dans le chapitre « Les indications thérapeutiques du cancer localisé de la prostate ». Les facteurs préthérapeutiques dont l'absence a conduit à l'exclusion des patients sont donc :
 - Le dosage sérique du $\text{PSA}_{\text{initial}}$
 - Le Score de Gleason (SG) obtenu sur biopsie ou copeaux de résection
- ✓ Suivi carcinologique régulier et au long cours. Tout patient perdu de vue moins de 18 mois après la fin du traitement est exclu. Les consultations pratiquées par l'urologue, le radiothérapeute ou tout autre médecin, à condition d'une information explicitement orientée sur le statut prostatique dans le courrier, ont été prises en compte dans la surveillance clinique du patient. Une récurrence locale a pu être diagnostiquée par la seule clinique (prise en compte si courrier affirmatif) plus ou moins complétée par l'imagerie voir l'anatomopathologie. Les récurrences ganglionnaires ou métastatiques à distance devaient être confirmées par examen complémentaire (scanner, radiographie, scintigraphie).

Les complications tardives ou chroniques ont été également recueillies. Le Grading RTOG est donné en annexe. Seules ont été retenues les complications qui, au minimum, sont invalidantes pour le patient ou ont nécessité une intervention chirurgicale mineure (dilatation pour sténose urétrale, électrocoagulation pour hématuries ou rectorragies). Il s'agit des complications de grade ≥ 3 .

Un suivi biologique (dosages réguliers et au long cours du PSA) est également requis sous peine d'exclusion.

La récurrence biologique est définie par :

- ⇒ 3 augmentations successives du PSA avec un total d'au moins 1 ng/ml
- ⇒ ou 1 seul dosage si augmentation nette (au moins 30%) avec passage du PSA > 4 ng/ml

Pour les patients perdus de vue mais ayant un recul d'au moins 18 mois, l'information concernant leur statut carcinologique lors de leur dernière consultation ou de leur dernière hospitalisation a été retenue. C'est « l'état aux dernières nouvelles carcinologiques ». La date de cette dernière information est prise en compte dans le calcul de la survie sans récurrence.

Toutefois, pour ces patients perdus de vue sur le plan carcinologique, des informations indirectes (courrier du médecin traitant, de la famille voir du patient lui-même, information administrative) sont souvent disponibles plus tardivement et renseignent sur la survie ou le décès du malade. C'est « l'état aux dernières nouvelles ». La date de cette dernière information est prise en compte dans le calcul de la survie globale.

Pour les patients non perdus de vue, la date des dernières nouvelles carcinologiques est celle des dernières nouvelles.

- ✓ Pour avoir un recul minimal de 18 mois, seuls les patients dont la radiothérapie s'est terminée avant la fin du mois de décembre 2000 ont été inclus. L'ensemble des données ayant été actualisées, pour tous les patients, au cours des mois de juin, juillet et août 2002, le recul minimal de 18 mois est respecté.
- ✓ La prise d'une hormonothérapie (néoadjuvante et/ou en cours d'irradiation voire se poursuivant après la radiothérapie) n'est pas un facteur d'exclusion.
- ✓ L'introduction d'un traitement de deuxième ligne (hormonothérapie, chimiothérapie) au moment d'une récurrence clinique ou biologique n'est pas un critère d'exclusion.
- ✓ L'âge n'est pas un critère d'exclusion.
- ✓ La dose minimale requise est de 66 Gy à la prostate (point ICRU).
- ✓ Il existe une période de transition, à partir de 1996, pendant laquelle de nombreux patients ont été traités en utilisant la simulation virtuelle pour conformer les limites de champs au volume cible (Beam's Eye View) mais sans répondre aux exigences strictes de la radiothérapie conformationnelle (pas de multiplication des faisceaux, pas d'information précise sur les marges appliquées, pas d'étude des histogrammes dose-volume). Cette modalité technique, à cheval entre la radiothérapie conventionnelle optimisée et la radiothérapie conformationnelle vulgarisée ne pouvait être prise en compte dans aucun des deux bras, car elle risquait d'améliorer les résultats de la technique conventionnelle ou, au contraire, de nuire à ceux de la technique conformationnelle. Ces patients ont été exclus.

Nous avons débuté le recueil de données par l'ensemble des patients traités par radiothérapie conformationnelle. Un total de 85 patients ont pu être inclus sur 96 dossiers étudiés. Leurs résultats font l'objet d'une première analyse.

Secondairement, pour comparaison des deux techniques d'irradiation, nous avons cherché à inclure le même nombre de patients traités par radiothérapie conventionnelle (appariement 1 pour 1). Dans un souci de rigueur statistique, nous avons décidé d'apparier les deux populations en fonction de l'âge et des groupes pronostiques : même nombre de patients par tranche d'âge (<70 ans ou ≥ 70 ans) et par groupe pronostique (favorable, intermédiaire, défavorable) entre les deux bras. Pour éviter les biais de sélection, l'inclusion des patients « conventionnels » s'est faite en remontant progressivement le temps jusqu'à obtention du nombre requis de dossiers.

Malheureusement, les critères stricts d'inclusion, combinés aux critères d'appariement n'ont pas permis d'inclure autant de patients traités par technique conventionnelle que de patients traités par conformationnelle. Le recueil est pourtant remonté jusqu'en 1987 (au-delà de cette date, le système informatisé pour la radiothérapie au Centre Alexis Vautrin appelé « Ramsès » ne permet plus l'identification des dossiers en fonction des localisations tumorales initiales). Au total, malgré la relecture de 250 dossiers, il a manqué 10 patients dans le groupe pronostique intermédiaire et 2 patients dans le groupe défavorable. Pour conserver un appariement 1 pour 1 lors de la comparaison des deux techniques, nous avons supprimé les patients en excès dans le groupe conformationnel. La suppression a concerné les patients dont le recul était le moins important. Au total, nous disposons de deux populations appariées de 74 patients chacune.

La significativité statistique des différences observées entre les résultats exprimés en pourcentage est évaluée par test Khi-deux.

Les survies sont obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et sont calculées à partir de la date de fin de la radiothérapie. La significativité statistique des différences observées entre les survies est testée par test Log-Rank.

2. RESULTATS PRELIMINAIRES DE LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE :

2.1. Caractéristiques des patients :

Un total de 96 patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate, ont été traités à visée curative par radiothérapie externe en mode conformationnel, au Centre Alexis Vautrin, de 1995 à 2000 (fin de l'irradiation avant la fin du mois de décembre 2000).

Les modalités pratiques de cette irradiation sont celles recommandées dans les essais d'escalade de dose PHRC 95 et 97. Ces modalités ont évolué avec le temps, notamment pour ce qui est de la définition des marges à appliquer autour du CTV pour obtenir le PTV (voir chapitre « Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle »).

Après analyse, seulement 85 dossiers ont été inclus dans l'étude. Les exclusions ont concerné 4 patients classés T3 clinique ou radiologique, 1 patient classé M1 avant irradiation, 1 patient dont le compte-rendu anatomopathologique n'était pas disponible, 1 patient pour lequel le score de Gleason n'était pas précisé, 1 patient qui n'avait pas bénéficié d'un bilan ganglionnaire pelvien initial (ni scanner, ni curage malgré un risque ganglionnaire $\geq 10\%$ selon Partin) et qui a rechuté après traitement et 2 patients pour lesquels la surveillance carcinologique clinique et/ou biologique n'était pas disponible avec un recul minimal de 18 mois.

Sur les 85 patients inclus, 54 ont été traités dans le cadre d'un des deux protocoles (44 patients dans le PHRC 95 et 10 dans le PHRC 97).

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 64.9 ± 6.6 ans (médiane 66.1 ans ; extrêmes 47-76 ans). Soixante quatorze pour cent des patients ont moins de 70 ans.

L'espérance de vie au moment du diagnostic est estimée à 10 ans ou plus pour 92% des patients (l'espérance de vie ≥ 10 ans est appréciée à partir de l'âge et des co-morbidités avec au maximum 1 co-morbidité si l'âge est ≥ 70 ans et 2 co-morbidités si l'âge est < 70 ans).

Les tumeurs sont classées T1b à T3b sur la base de l'examen clinique (toucher rectal) et radiologique (échographie prostatique, scanner voir IRM pelvienne) et sur les données histologiques obtenues par biopsies ou copeaux de résection. Rappelons que les tumeurs T3 cliniques ou radiologiques sont exclues, ce qui ne représente que 4 patients sur 96.

Les tumeurs sont principalement représentées par le stade T1c (34.1%) qui correspond aux formes cliniquement inapparentes diagnostiquées par biopsies prostatiques motivées, et par une élévation du PSA (dépistage). Les tumeurs T1c et T2 réunies représentent 82.4% des patients inclus.

Caractéristiques des 85 patients inclus

Age au diagnostic	Moy. 64.9 ans $\pm$ 6.6
< 70ans	74 %
≥ 70 ans	26 %
Espérance de vie	
< 10 ans	8 %
≥ 10 ans	92 %
Groupe pronostique	
Favorable	14.1 % (12 patients)
Intermédiaire	83.5 % (71 patients)
Défavorable	2.4 % (2 patients)
Stade T	
T1b	5.9 %
T1c	34.1 %
T2a	22.4 %
T2b	25.9 %
pT3a	9.4 %
pT3b	2.4 %
Score de Gleason	
≤ 6	64.7 %
= 7	29.4 %
≥ 8	5.9 %
PSA _{initial}	Moy. 18 ng/ml $\pm$ 15.5
< 10 ng/ml	29.4 %
10-20 ng/ml	45.9 %
> 20 ng/ml	24.7 %

Les patients, sur la base de leurs facteurs pronostiques préthérapeutiques, sont répartis en groupes favorable(14.1%), intermédiaire (83.5%) et défavorable (2.4%).

Le PSA_{initial} moyen est de 18 ± 15.5 ng/ml (médiane 14 ng/ml ; extrêmes 1-81 ng/ml).

Le score de Gleason est inférieur ou égal à 6, égal à 7 et supérieur ou égal à 8 pour 64.7%, 29.4% et 5.9% des patients respectivement.

La totalité des patients est N0, M0, à l'exception de 2 patients porteurs d'une micrométastase unique au curage.

Un scanner abdominopelvien a été réalisé chez 95% des patients et un curage chez 34%.

Trois patients n'ont bénéficié ni d'un scanner, ni d'un curage avant traitement. Toutefois, ils présentaient tous un risque ganglionnaire selon Partin < 10%. Par ailleurs, aucun d'entre eux n'a récidivé.

Une scintigraphie osseuse a été réalisée chez 97% des patients et une radiographie pulmonaire chez 35% seulement. Les 2 patients qui n'ont pas réalisé de scintigraphie initiale n'ont pas présenté de récurrence au dernier recueil et ne sont donc pas exclus.

Dix patients ont reçu une hormonothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante. Pour 9 d'entre eux, l'hormonothérapie a été interrompue après un délai moyen de $5.7 \text{ mois} \pm 3.3$ (médiane 5 mois ; extrêmes 1-12 mois). Pour 1 patient, l'hormonothérapie a été poursuivie après la radiothérapie et était encore en cours au moment du dernier recueil (tumeur T3b, PSA_{initial}=45, Gleason=5). L'hormonothérapie semble avoir été retenue sur des arguments assez variables. Pour 6 patients sur 10, l'indication a été retenue sur un stade T3 et/ou un PSA_{initial} > 20 ng/ml et/ou un score de Gleason > 7. Toutefois, si on étudie l'ensemble de la population, 21 patients présentant un ou plusieurs de ces critères n'ont pas reçu d'hormonothérapie.

Répartitions des 10 hormonothérapies

T	PSA _{initial}	Gleason
T1c	17	7
T1c	17	7
T2a	7	4
T2a	15	7
T2a	45	7
T2b	33	7
T2b	54	8
pT3a	13	4
pT3b	45	5
pT3b	81	8

Tous les patients ont été traités par radiothérapie conformationnelle, aux rayons X de 10 ou 25 MV. La quasi totalité a été traitée en procubitus avec contention thermoplastique personnalisée.

Aucun patient n'a été irradié sur les aires ganglionnaires pelviennes.

Au total, 57.6% des patients ont été irradiés sur les vésicules séminales à la dose de 46 Gy (1 patient irradié à 56 Gy et 1 patient à 70 Gy). Parmi ceux-là, 67% présentaient un risque d'atteinte des vésicules $\geq 10\%$ selon Partin.

Sur l'ensemble des 85 patients, seulement 5 présentaient un risque d'envahissement vésiculaire $\geq 10\%$ et n'ont pas été irradiés sur les vésicules. Un seul d'entre eux a récidivé.

La dose à la prostate (point ICRU) varie de 66 à 80 Gy. Soixante neuf pour cent des patients sont concernés par une escalade de dose > 70 Gy.

Si l'on considère les facteurs pronostiques (T, PSA_{initial}, Gleason) indépendamment les uns des autres, il n'apparaît pas de différence significative dans la composition des populations irradiées avec ou sans escalade de dose. Par contre, si les facteurs pronostiques sont regroupés en groupes pronostiques, il apparaît une différence significative dans la composition des deux bras (p=0.05). Le groupe favorable est proportionnellement plus représenté dans le bras ≤ 70 Gy. Ainsi, le groupe favorable représente 26.9% (7/26) des patients irradiés à 70 Gy ou moins alors qu'il ne représente que 8.5% (5/59) des patients irradiés à plus de 70 Gy.

**Effectifs par palliers de dose
(nbre de patients)**

66 Gy	5
70 Gy	21
72 Gy	7
74 Gy	32
78 Gy	11
80 Gy	9

**Dose (Gy)
à la prostate (ICRU)**

Moyenne	Médiane	Extrêmes
73.5	74	66-80

Effectifs par facteurs pronostiques pour chaque niveau de dose
Nombre de patients (%)

	≤ 70 Gy	> 70 Gy	p
T			
≤ T2a	17 (65.4%)	36 (61%)	0.7
> T2a	9 (34.6%)	23 (39%)	
PSA_{initial}			
< 10 ng/ml	10 (38.5%)	15 (25.4%)	0.2
≥ 10 ng/ml	16 (61.5%)	44 (74.6%)	
Score de Gleason			
≤ 6	18 (69.2%)	37 (62.7%)	0.5
> 6	8 (30.8%)	22 (37.3%)	
Groupe pronostique			
Favorable	7 (26.9%)	5 (8.5%)	0.05
Intermédiaire	18 (69.2%)	53 (89.8%)	
Défavorable	1 (3.8%)	1 (1.7%)	

2.2. Résultats:

Deux irradiations ont été interrompues pendant plus d'une semaine. Dans les 2 cas, il ne s'agissait pas d'un problème de tolérance aiguë (maintenance de l'appareil pour l'un et embolie pulmonaire en cours d'irradiation pour l'autre). Par ailleurs, aucun de ces deux patients n'a récidivé.

Pour tous les patients, le traitement a été mené à terme.

Le délai moyen (délai entre la fin de la radiothérapie et la dernière nouvelle carcinologique) est de 48 mois ± 17.4 (médiane 47.5 mois ; extrêmes 14.4 – 78.3 mois).

L'étude du Nadir du PSA a été réalisée pour les 75 patients n'ayant reçu aucune hormonothérapie avant rechute. Le Nadir du PSA est < 4 ng/ml pour 97.3% (73/75) d'entre eux. Deux patients seulement n'ont pas normalisé leur PSA. Ces deux patients ont esquissé une baisse du PSA après traitement puis ont vu leur taux remonter, avant même de s'être normalisé. Il s'agit :

- d'un patient T1c, $PSA_{initial}=12$ ng/ml, SG=6 traité à la dose de 70 Gy sur la prostate seule (les risques d'envahissement des ganglions et des vésicules étaient $< 10\%$ selon Partin)
- d'un patient T2a, $PSA_{initial}=45$ ng/ml, SG=8 traité à 46 Gy sur les vésicules (risque selon Partin de 33%) et 74 Gy sur la prostate (le patient avait réalisé un scanner pelvien mais pas de curage malgré un risque ganglionnaire selon Partin de 38%)

Le Nadir du PSA est < 1 ng/ml pour 48% (36/75) des patients n'ayant pas reçu d'hormonothérapie initialement.

La probabilité d'obtenir un Nadir du PSA < 4 ng/ml n'est pas statistiquement corrélée au niveau de dose sur la prostate ($p=0.52$).

La probabilité d'obtenir un Nadir du PSA < 1 ng/ml est de 34.8% pour les patients traités à dose conventionnelle versus 53.8% pour ceux traités en escalade de dose. Cette différence n'atteint toutefois pas la significativité ($p=0.14$).

Probabilité (%) d'obtenir un Nadir < 4 ou < 1 ng/ml

Nadir du PSA	Dose sur la Prostate		
	≤ 70 Gy	> 70 Gy	<i>p</i>
< 4 ng/ml	95.7	98.1	0.52
< 1 ng/ml	34.8	53.8	0.14

Toutes les récurrences cliniques ont été précédées d'une récurrence biologique. Ainsi, la survie sans récurrence biologique est également la survie sans récurrence clinique et/ou biologique.

Au dernier recueil, 23.5% des patients (20/85) ont présenté une récurrence clinique et/ou biologique (14.1% de récurrence biologique seule et 9.4% de récurrence biologique et clinique).

Le délai moyen de la rechute (délai entre la fin de la radiothérapie et la première rechute constatée) est de 26.4 mois (extrêmes 6-50 mois).

Les récurrences cliniques sont presque exclusivement locales. Un seul patient a présenté une récurrence non locale, à la fois au niveau ganglionnaire et métastatique (os + plèvre).

Fréquence des récurrences cliniques et/ou biologiques

Nbre de patients (%)

Biol seule	12 (14.1%)
Biol + T	7 (8.2%)
Biol + N + M	1 (1.2%)

Biol = Récurrence biologique / T = Récurrence locale

N = Récurrence ganglionnaire pelvienne

M = Récurrence métastatique à distance

La survie sans récurrence (SSR) clinique et/ou biologique actuarielle à 2 ans, 4 ans et 6 ans est de 93.9%, 69.5% et 64.8% respectivement.

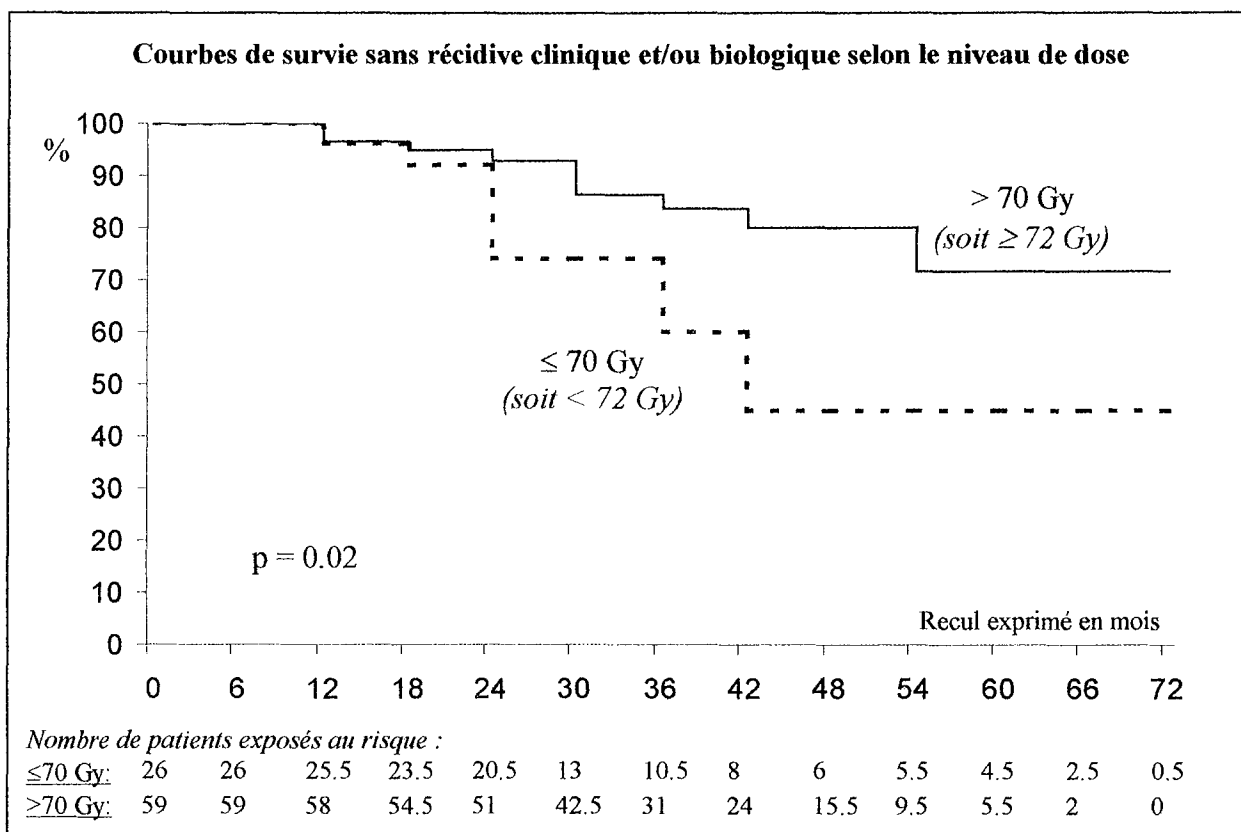
Il existe un effet dose (≤ 70 Gy versus > 70 Gy). En effet, la SSR clinique et/ou biologique est statistiquement plus élevée dans le groupe > 70 Gy que dans le groupe ≤ 70 Gy ($p=0.02$). Le risque relatif de récurrence clinique et/ou biologique en cas d'irradiation ≤ 70 Gy est de 2.69 (*Intervalle de confiance à 95% : 1.12 - 6.48*).

Dose à la prostate	SSR clinique et/ou biologique actuarielle (%)		
	2 ans	4 ans	6 ans
≤ 70 Gy	92	44.9	44.9
> 70 Gy	94.8	80.1	71.7

SSR = Survie Sans Récurrence

$p = 0.02$

Cet effet dose est bien visible sur les courbes de survie sans récurrence. Ce résultat est d'autant plus intéressant que, comme nous l'avons souligné précédemment, le groupe ≤ 70 Gy renferme relativement plus de patients de pronostic favorable que le groupe > 70 Gy.



Cet effet dose n'est pas retrouvé lorsqu'on place le niveau de dose à 74 Gy, 76 Gy ou 78 Gy (< 74 Gy versus ≥ 74 Gy ; < 76 Gy versus ≥ 76 Gy ; < 78 Gy versus ≥ 78 Gy).

Le nombre de patients traités à 66 Gy ou à 80 Gy est trop faible pour autoriser la recherche d'un effet dose à ces niveaux de prescription.

Lorsqu'on regroupe les patients par paliers de dose, on retrouve la supériorité des paliers 72-74 Gy et 78-80 Gy par rapport au palier 66-70 Gy (limite de significativité avec $p=0.07$).

Dose à la prostate	SSR clinique et/ou biologique actuarielle (%)	
	2 ans	4 ans
66-70 Gy	92.1	44.8
72-74 Gy	97.3	82.9
78-80 Gy	90.0	74.2

SSR = Survie Sans Récidive

$p = 0.07$

Paradoxalement, il semble que le palier 78-80 Gy donne de moins bons résultats que le palier 72-74 Gy. Il existe en fait des différences dans la composition des 2 populations pouvant expliquer ce phénomène. Les patients du palier 78-80 Gy possèdent des facteurs pronostiques (PSA_{initial} et score de Gleason) plus péjoratifs que ceux du palier 72-74 Gy.

Effectifs par facteurs pronostiques pour chaque palier de dose

Nombre de patients (%)

	66-70 Gy	72-74 Gy	78-80 Gy	p
T				
≤ T2a	17 (65.4%)	22 (56.4%)	14 (70%)	0.5 (NS)
> T2a	9 (34.6%)	17 (43.6%)	6 (30%)	
PSA_{initial}				
< 10 ng/ml	10 (38.5%)	13 (33.3%)	2 (10%)	0.08 (TS)
≥ 10 ng/ml	16 (61.5%)	26 (66.7%)	18 (90%)	
Score de Gleason				
≤ 6	18 (69.2%)	29 (74.4%)	8 (40%)	0.03 (S)
> 6	8 (30.8%)	10 (25.6%)	12 (60%)	
Groupe pronostique				
Favorable	7 (26.9%)	5 (12.8%)	0 (0%)	0.1 (TS)
Intermédiaire	18 (69.2%)	33 (84.6%)	20 (100%)	
Défavorable	1 (3.8%)	1 (2.6%)	0 (0%)	

NS = Non Significatif / TS = Tendance à la Significativité / S = Significatif

Malheureusement, les effectifs des groupes pronostiques favorable et défavorable sont trop faibles pour autoriser une étude de l'effet dose par sous-groupes pronostiques. L'objectif d'une telle démarche aurait été de définir des catégories de patients pouvant attendre un bénéfice de l'escalade de dose et des catégories de patients n'en tirant pas avantage. L'analyse de l'effet dose par sous-groupes, en ne prenant en compte qu'un seul facteur pronostique (T ou PSA_{initial} ou Gleason), se heurte au même problème, avec des différences d'effectif importantes entre les différents sous-groupes considérés. De plus, la prise en compte isolée d'un seul facteur semble moins pertinente, puisque les trois facteurs jouent un rôle combiné sur le pronostic.

Les résultats bruts (en nombre de patients) par groupes pronostiques sont donnés dans le tableau suivant :

Récidives cliniques et/ou biologiques par groupe pronostique et par niveau de dose (nbre de patients)

	≤ 70 Gy		> 70 Gy	
	Pas de récurrence	Récurrence	Pas de récurrence	Récurrence
Favorable	5	2	5	0
Intermédiaire	10	8	43	10
Défavorable	1	0	1	0

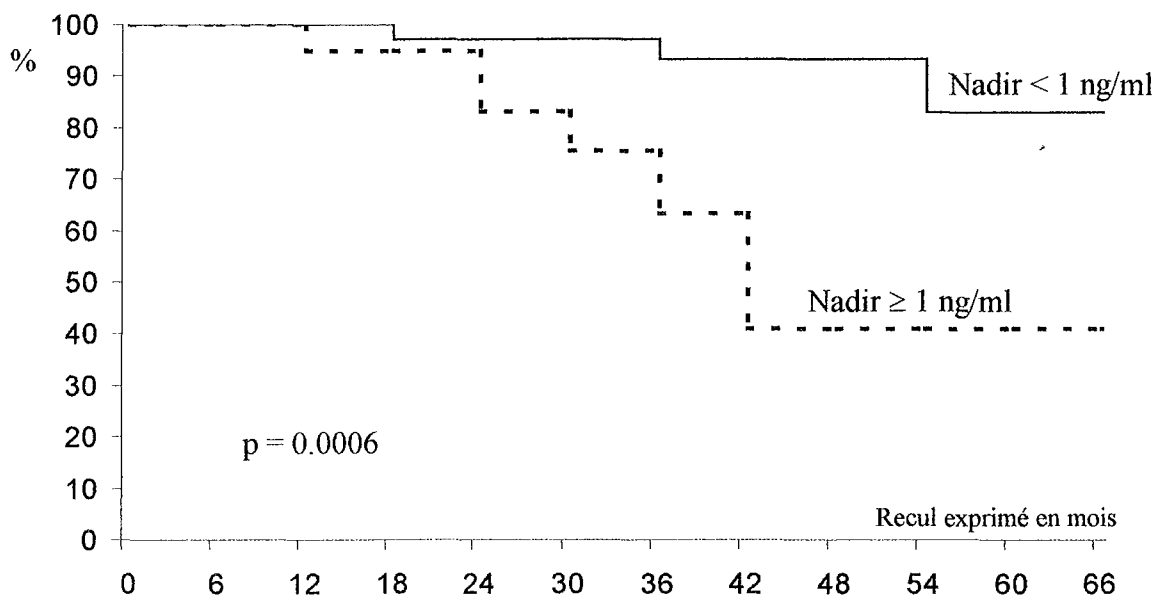
Nos résultats confirment la valeur pronostique d'un Nadir du PSA < 1 ng/ml. Ainsi, pour les 75 patients n'ayant reçu aucune hormonothérapie avant récurrence, on constate que la survie sans récurrence est significativement améliorée si le Nadir du PSA est passé sous la barrière des 1 ng/ml (p=0.0006).

Nadir PSA	SSR clinique et/ou biologique actuarielle (%)	
	2 ans	4 ans
≥ 1 ng/ml	94.6	39.1
< 1 ng/ml	97.1	93.1

SSR = Survie Sans Récurrence

p = 0.0006

Courbes de survie sans récurrence clinique et/ou biologique selon le Nadir du PSA



Nombre de patients exposés au risque :

≥ 1 ng/ml:	39	39	38	34.5	32.5	21.5	12.5	8.5	4	3	2	0.5
< 1 ng/ml:	36	36	35.5	34.5	31	27.5	24.5	19.5	14	9	5	2

Les patients peuvent être divisés en sous-groupes en fonction de leur risque initial d'envahissement ganglionnaire selon les tables de Partin. Les patients qui présentaient un risque $\geq 10\%$ ont beaucoup plus souvent bénéficié d'un curage pelvien.

	Risque ganglionnaire selon Partin	
	< 10%	$\geq 10\%$
Curage	13/54 (24%)	15/31 (48%)
Pas de curage	41/54 (76%)	16/31 (52%)

Par définition, les patients qui présentent un risque ganglionnaire $\geq 10\%$ selon Partin ont des facteurs pronostiques moins bons que ceux qui ont un risque < 10%. Or, il n'apparaît pas de différence significative de survie sans récurrence clinique et/ou biologique entre les deux groupes ($p=0.51$). On peut donc penser que la sélection des patients pN- par curage en cas de risque ganglionnaire $\geq 10\%$ selon Partin a été utile.

La valeur pronostique du risque d'envahissement des vésicules séminales selon Partin est retrouvée à la limite de la significativité ($p=0.06$). Ainsi, le risque relatif de récurrence clinique et/ou biologique en cas de probabilité d'envahissement des vésicules < 10% selon Partin versus une probabilité $\geq 10\%$ est de 0.43 (*Intervalle de confiance à 95% : 0.17 – 1.06*).

L'analyse de la probabilité de récurrence en fonction de l'irradiation ou non des vésicules séminales révèle un résultat paradoxal qui met en avant les limites d'une étude rétrospective. En effet, il apparaît une différence significative ($p=0.002$) de la survie sans récurrence clinique et/ou biologique au profit des patients qui n'ont pas été irradiés sur les vésicules séminales. Le risque relatif de récurrence en l'absence d'irradiation des vésicules versus irradiation des vésicules est de 0.20 (*Intervalle de confiance à 95% : 0.07-0.63*). Or, on s'attendrait plutôt à observer un bénéfice de l'irradiation des vésicules, voir à une absence d'efficacité mais pas à un effet inverse sur le contrôle de la maladie. En fait, ce résultat s'explique par le fait que les patients irradiés sur les vésicules ont, pour 67.3% d'entre eux, un risque d'envahissement des vésicules $\geq 10\%$ selon Partin versus 13.9% chez les patients non irradiés sur les vésicules. Il existe un biais de sélection évident.

Sur les 20 patients qui ont présenté une récurrence clinique et/ou biologique, 45% (9/20) ont bénéficié de l'introduction d'une hormonothérapie du fait de leur récurrence. L'hormonothérapie a toujours été débutée de façon différée par rapport au début de la récurrence biologique. L'argument retenu pour la débiter était une élévation importante et/ou rapide du taux de PSA sur plusieurs dosages successifs, ou l'apparition d'une évolution clinique locale ou métastatique de la maladie menaçant de nuire à la qualité de vie du patient. C'est la prise en compte de l'évolution habituellement lente du cancer prostatique, des risques d'échappement tôt ou tard et des effets secondaires non négligeables du traitement hormonal qui ont poussé à débiter ce traitement le plus tard possible au cours de la surveillance. De plus, cette attitude est en accord avec les recommandations de l'ANAES³⁵¹ qui précise que « les études n'ont pas montré d'avantage à la suppression androgénique précoce par rapport à la surveillance et au traitement différé en cas de progression de la maladie », ce qui sous-entend, sans le dire littéralement, que le traitement immédiat n'est pas nécessaire.

Au dernier recueil, aucun patient n'est décédé de son cancer. La survie spécifique actuarielle pour l'ensemble de la population est donc de 100% à 2 ans, 4 ans et 6 ans.

Au dernier recueil, seulement 5 patients (5.9%) sont décédés. Un patient est décédé d'un autre cancer et les quatre autres sont morts de cause non carcinologique (1 rupture d'anévrisme, 1 accident vasculaire cérébral, 1 pneumopathie, 1 trouble du rythme cardiaque).

La survie globale actuarielle pour l'ensemble de la population est de 98.8% à 2 ans et 91.9% à 4 ans et 6 ans.

Enfin, 3 patients ont présenté une complication urinaire chronique de grade 3 (3 sténoses urétrales survenues, pour chacune d'entre elles, 3 ans après la fin de la radiothérapie). Aucun de ces patients n'avait été irradié sur les vésicules séminales et les doses reçues à la prostate étaient de 70, 74 et 80 Gy respectivement.

Un seul patient a présenté une complication rectale tardive de grade 3 (fissure anale opérée survenue 1 an après la fin de l'irradiation). Ce patient avait reçu 46 Gy sur les vésicules et 74 Gy sur la prostate.

Aucune complication de grade 4 n'a été observée. Aucun patient n'est décédé de ses complications.

Deux des patients qui ont présenté une complication urinaire de grade 3 avaient subi une résection transurétrale au moment du diagnostic. Au total, 18 patients ont eu une résection transurétrale à visée diagnostique. Un délai minimal de 2 mois entre la résection transurétrale et le début de la radiothérapie a été respecté pour tous. Seulement 2 d'entre eux ont présenté une complication urinaire de grade 3.

2.3. Discussion :

Nous proposons les résultats préliminaires de l'expérience nancéienne en radiothérapie conformationnelle dans le cadre du traitement curatif du cancer de la prostate. Un total de 85 patients classés T1b-T3b (exclusion des T3 cliniques et/ou radiologiques), Nx-N0 (1 patient présente une micrométastase unique au curage), M0 ont été inclus dans cette étude rétrospective.

La population est jeune (74% des patients ont un âge au diagnostic < 70 ans) avec une espérance de vie élevée (92% des patients ont une espérance de vie $\geq$ 10 ans).

Les tumeurs appartiennent, pour leur grande majorité (83.5%), au groupe pronostique intermédiaire.

L'hormonothérapie néoadjuvante n'a pas été fréquemment prescrite (12%). Ses indications sont hétéroclites. Sa durée moyenne est de 5.7 mois.

Sur la base d'une exploration pelvienne quasi systématique par scanner abdominopelvien (97%) voir curage (34%), les aires ganglionnaires pelviennes n'ont jamais été irradiées. Remarquons que, sur l'ensemble de la population, 17.6% (15/85) des patients n'ont pas bénéficié de curage pelvien malgré un risque d'envahissement ganglionnaire selon Partin $\geq$ 10 %. Sur les 31 patients avec un risque ganglionnaire $\geq$ 10%, seulement 51.6% (15/31) ont bénéficié d'un curage.

Les vésicules séminales ont été fréquemment irradiées (57.6% des patients). Sur l'ensemble de la population, seulement 5 patients avec un risque d'envahissement selon Partin $\geq$ 10 % n'ont pas été irradiés sur leurs vésicules. A l'inverse, un nombre non négligeable de patients ont bénéficié d'une irradiation des vésicules malgré un risque < 10% (33% des patients irradiés sur les vésicules avaient un risque d'envahissement < 10%).

Enfin, 69% des patients sont concernés par une escalade de dose > 70 Gy sur la prostate (Dose moyenne au point ICRU 73.5 Gy $\pm$ 3.7 ; Extrêmes 66 – 80 Gy).

Nos résultats confirment la faisabilité d'une escalade de dose en technique conformationnelle, sans majoration inacceptable des complications sévères. En effet, malgré des doses élevées (> 70 Gy) pour la majorité des patients, aucun traitement n'a été interrompu de façon prolongée (> 1 semaine) pour cause de toxicité aiguë et tous les traitements ont pu être menés à terme. Par ailleurs, avec un délai moyen de 48 mois $\pm$ 17.4, le taux de complications chroniques de grade 3 est très faible. On observe 3.5% de complications urinaires et 1.2% de complications rectales de grade 3. Il n'est apparu aucune complication de grade 4, ni aucune complication létale. Ces résultats sont excellents et se rapprochent de ceux observés dans la littérature^{109,110,117,118,122,219,345-347} (voir chapitre « Escalade de dose au delà de 70 Gy par technique conformationnelle (faisabilité et bénéfice »). Toutefois, l'actualisation récente des travaux de Polack et al.¹³², incite à la prudence. Dans un rapport préliminaire¹²⁰, les auteurs constataient un taux très faible de complications chroniques de grade $\geq$ 2 urinaires et rectales dans les deux bras de l'étude (70 Gy et 78 Gy). L'augmentation du recul s'est accompagnée d'une majoration des toxicités rectales tardives dans le bras 78 Gy. A terme, une différence significative du taux actuariel à 6 ans des complications rectales chroniques de grade $\geq$ 2 est apparue entre les 2 bras. Dans notre étude, le recul reste modéré. L'actualisation ultérieure des résultats sera donc nécessaire pour confirmer la faisabilité de l'escalade de dose en technique conformationnelle. Rappelons, toutefois, que les conditions d'escalade de dose, à Nancy, comportent des précautions rectales strictes, avec cache complet du rectum à partir de 72 Gy. Nous espérons que ces mesures permettront de prévenir la majoration des complications rectales pour les patients concernés par l'escalade de dose.

La réponse biologique au traitement est bonne puisque 97.6% des patients ont normalisé leur PSA (Nadir < 4 ng/ml). L'obtention d'un Nadir inférieur à 1 ng/ml est plus inconstante (51.8%) et semble corrélée à l'escalade de la dose sur la prostate (tendance à la significativité avec $p=0.10$) et à l'irradiation des vésicules séminales ($p=0.05$). La valeur pronostique du Nadir < 1 ng/ml est retrouvée puisque la survie sans récurrence clinique et/ou biologique est significativement améliorée lorsque le Nadir passe sous cette barrière ($p=0.02$).

Toutes les récurrences cliniques ont été précédées de récurrences biologiques. La survie sans récurrence clinique et/ou biologique actuarielle est bonne pour l'ensemble de la population (93.9%, 69.5% et 64.8% à 2, 4 et 6 ans respectivement). L'analyse en sous-groupe en fonction du niveau de dose démontre un bénéfice évident de l'escalade de la dose au delà de 70 Gy. Ainsi, la survie sans récurrence clinique et/ou biologique à 5 ans est assez décevante à dose conventionnelle ($\leq$ 70 Gy) alors qu'elle est bonne pour des doses plus élevées (>70 Gy). Cette différence est hautement significative (44.9% versus 71.6% $p=0.02$). Ce résultat est d'autant plus pertinent que le bras sans escalade de dose renferme une plus grande proportion de patients du groupe pronostique favorable. Malgré cet avantage pronostique, ses résultats sont moins bons que ceux du bras avec escalade de dose. Par ailleurs, nous avons vérifié que, pour les patients n'ayant pas récidivé, il n'existe pas de différence significative de recul (délai entre le fin de la radiothérapie et les dernières nouvelles carcinologiques) entre ceux qui ont reçu $\leq$ 70 Gy et ceux qui ont reçu > 70 Gy ($p=0.98$). En effet, si les patients traités à plus de 70 Gy et n'ayant pas récidivé avaient eu un recul significativement plus faible que les patients traités à dose

conventionnelle et n'ayant pas récidivé, ceci aurait été un biais gênant pour l'analyse de la survie sans récidive en fonction du niveau de dose.

L'analyse par palier de dose n'a pas fait la preuve du bénéfice de l'escalade à 78-80 Gy par rapport au palier 72-74 Gy. Toutefois, la présence de facteurs pronostiques plus péjoratifs dans le palier 78-80 Gy que dans le palier 72-74 Gy rend difficile l'analyse isolée de l'effet dose.

Nos résultats relatifs au bénéfice de l'escalade de dose (> 70 Gy) en terme de survie sans récidive clinique et/ou biologique vont dans le sens des constatations faites par les différentes équipes ayant rapporté leur expérience dans ce domaine ^{109,110,112,116,132,345-347} (voir chapitre « Escalade de dose au delà de 70 Gy par technique conformationnelle (faisabilité et bénéfice) »).

Nous observons une survie sans récidive actuarielle à 5 ans de 71.6% pour des dose > 70 Gy. Les chiffres de survie sans récidive clinique et/ou biologique après escalade de dose rapportés dans la littérature sont assez variables car le recul et les niveaux de dose étudiés diffèrent. Par ailleurs, certains auteurs rapportent leurs résultats en sous-groupes en fonction des facteurs pronostiques (T, Score de Gleason, PSA_{initial}). Les chiffres varient ainsi entre 62% et 96% (Hanks ¹¹² rapporte une survie sans récidive à 5 ans de seulement 30% pour un sous-groupe de patients traités à plus de 75 Gy mais avec un PSA_{initial} ≥ 20 ng/ml).

Nos résultats peuvent être comparés aux résultats préliminaires publiés en 2000 par l'équipe de Pollack ¹²⁰ avec le même recul que le notre (recul médian 40 mois). Cette équipe rapporte une survie sans récidive clinique et/ou biologique à 5 ans de 69% pour les patients traités à 70 Gy versus 79% pour le bras 78 Gy (limite de significativité avec $p=0.058$). Alors que Pollack ne retrouve un avantage significatif à l'escalade de dose que pour les patients dont le PSA_{initial} est ≥ 10 ng/ml, nous observons un bénéfice de l'escalade de dose sur l'ensemble de la population étudiée indépendamment du PSA_{initial} (survie sans récidive clinique et/ou biologique à 5 ans de 44.9% versus 71.6% pour les patients traités à dose ≤ 70 Gy et > 70 Gy respectivement $p=0.02$).

A nouveau, l'actualisation des résultats de la série du M. D. Anderson ¹³² doit nous amener à la plus grande prudence. En effet, l'allongement du recul s'est accompagné d'une réduction importante de la survie sans récidive dans le bras 78 Gy du fait de la survenue de récidives tardives au delà de 5 ans. Toutefois, la différence entre les deux bras reste significativement en faveur de l'escalade de dose chez les patients avec un PSA_{initial} ≥ 10 ng/ml (survie sans récidive clinique et/ou biologique à 6 ans de 43% et 62% pour les bras 70 et 78 Gy respectivement $p=0.012$). L'actualisation au long cours de nos résultats sera donc indispensable pour vérifier que le bénéfice de l'escalade de dose se confirme avec l'allongement du recul. L'aspect en plateau des courbes de survie sans récidive pourrait être faussement rassurant si nous observions, également, la survenue d'un nombre important de récidives tardives au delà de 5 ans de recul.

Nous constatons que les récidives cliniques sont quasi exclusivement locales (7/8 soit 87.5% des récidives cliniques sont exclusivement locales). Ce résultat souligne l'importance du contrôle local dans le traitement du cancer de la prostate considéré initialement comme localisé à la glande. Il semble que l'association d'un scanner abdominopelvien ($\pm$ curage) et d'une scintigraphie osseuse soit efficace pour la sélection des patients curables sans métastase occulte. Tous les efforts doivent être concentrés sur l'amélioration des traitements locorégionaux pour cette catégorie de malades. D'autres auteurs ont souligné le rôle du contrôle local dans la prise en charge du cancer de la prostate ¹⁰²⁻¹⁰⁶ (voir chapitre « Le rôle du contrôle local dans le cancer de la prostate »).

Enfin, les résultats en survie spécifique sont excellents puisqu'aucun patient n'est décédé de son cancer (survie spécifique à 5 ans de 100%). Toutefois, le caractère lentement progressif du cancer de la prostate, comme de ses récurrences, rend notre recul très nettement insuffisant pour apprécier définitivement nos résultats en terme de survie spécifique. De plus, la possibilité de recourir à des traitements hormonaux d'efficacité prolongée rend impossible l'appréciation du seul rôle de la radiothérapie sur la survie spécifique et encore moins de celui de la dose.

Les bons résultats en survie globale sont dus à la fois aux résultats carcinologiques et aux caractéristiques de la population (jeune âge et espérance de vie élevée).

3. COMPARAISON RADIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE ET RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE :

3.1. Caractéristiques des patients :

Au total, 2 populations de 74 patients chacune ont été retenues.

Pour rendre ces deux populations homogènes et comparables, les patients ont été appariés sur l'âge au moment du diagnostic et sur les groupes pronostiques. La répartition des patients est donnée dans le tableau suivant.

	Age < 70 ans			Age ≥ 70 ans		
	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	Favorable	Intermédiaire	Défavorable
Conventionnelle	9	42	1	3	19	0
Conformationnelle	9	42	1	3	19	0

Bien que la répartition en groupes pronostiques soit identique du fait de l'appariement, il apparaît des différences lorsqu'on étudie les facteurs pronostiques individuellement :

- *Stade T* : T ≤ T2a pour 50% des conventionnelles et 63.5% des conformationnelles
- *Gleason* : SG ≤ 6 pour 81% des conventionnelles et 66.2% des conformationnelles
- *PSA_{initial}* : PSA_{initial} < 10 ng/ml pour ≈ 30% des patients dans chaque bras, mais 27% des conventionnelles ont un PSA_{initial} entre 10-20 ng/ml versus 44.6% des conformationnelles alors que 43.3% des conventionnelles ont un PSA_{initial} > 20 ng/ml versus 24.3% des conformationnelles.

L'espérance de vie est semblable entre les 2 bras, estimée ≥ 10 ans pour ≈ 90% des patients.

Caractéristiques des patients inclus dans les deux bras

	Conventionnelle	Conformationnelle
Age au diagnostic	Moy 67.8 ans ± 4.7	Moy 65.7 ans ± 6.6
< 70ans	70 %	70 %
≥ 70 ans	30 %	30 %
Espérance de vie		
< 10 ans	12.2 %	9.5 %
≥ 10 ans	87.8 %	90.5 %
Groupe pronostique		
Favorable	16.2 % (12 patients)	16.2 % (12 patients)
Intermédiaire	82.4 % (61 patients)	82.4 % (61 patients)
Défavorable	1.4 % (1 patients)	1.4 % (1 patients)
Stade T		
T1a	1.4 %	0 %
T1b	10.8 %	6.7 %
T1c	10.8 %	33.8 %
T2a	27 %	23 %
T2b	45.9 %	25.7 %
pT3a	2.7 %	9.5 %
pT3b	1.4 %	1.3 %
Score de Gleason		
≤ 6	81 %	66.2 %
= 7	12.2 %	28.4 %
≥ 8	6.8 %	5.4 %
PSA_{initial}	Moy 28.3 ng/ml ± 36.5	Moy 17.3 ng/ml ± 14.4
< 10 ng/ml	29.7 %	31.1 %
10-20 ng/ml	27 %	44.6 %
> 20 ng/ml	43.3 %	24.3 %

Tous les patients sont N0, M0. A l'exception de 2 patients (un dans chaque groupe) porteurs d'une micrométastase unique au curage.

Un scanner abdominopelvien a été réalisé chez la quasi totalité des patients dans les deux groupes (100% en conventionnelle et 95% en conformationnelle).

Le curage pelvien a été beaucoup plus rarement réalisé dans le groupe conventionnel (8.1% en conventionnelle versus 28.4% en conformationnelle). Cette différence est significative ($p=0.001$). Le risque d'envahissement des aires ganglionnaires selon Partin est le même dans les deux groupes (risque $\geq 10\%$ pour 36% des patients en conventionnelle et 35% des patients en conformationnelle). Il y a donc un nombre plus important de patients qui n'ont pas bénéficié de curage en conventionnelle malgré un risque ganglionnaire selon Partin $\geq 10\%$ (24% en conventionnelle et 15% en conformationnelle). Ceci est un élément qui peut jouer en défaveur des résultats de la radiothérapie conventionnelle, indépendamment de la technique. Toutefois, aucun patient en conventionnelle n'a eu ni scanner ni curage, dans le bilan initial, puisque tous ont bénéficié, au minimum, d'un scanner.

La quasi-totalité des patients, dans chaque bras, a réalisé une scintigraphie osseuse. Les trois patients qui n'ont pas réalisé de scintigraphie osseuse initiale (1 patient en conventionnelle et 2 patients en conformationnelle) n'ont pas récidivé et ne sont donc pas exclus. La réalisation d'une radiographie pulmonaire est beaucoup plus inconstante (12.2% en conventionnelle et 32.4% en conformationnelle).

Remarquons que le risque d'envahissement des vésicules séminales selon Partin ($< 10\%$ ou $\geq 10\%$) n'est pas statistiquement différent ($p=0.6$) entre les deux groupes (risque $\geq 10\%$ pour 48.6% en conventionnelle et 44.6% en conformationnelle).

L'hormonothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante est rare. Elle concerne 3 patients en conventionnelle et 8 patients en conformationnelle. La différence n'est pas significative entre les deux groupes ($p=0.12$).

En conventionnelle, tous les patients ont été traités aux rayons X de 25 MV, en décubitus sans contention personnalisée. Une première série d'irradiation amenant 46 Gy sur le pelvis par quatre grands champs a été réalisée chez 89.2% des patients. Parmi les 8 patients non irradiés sur le pelvis, 5 avaient un risque ganglionnaire $< 10\%$ selon Partin et seulement 2 ont présenté une récurrence clinique et/ou biologique.

Le complément de dose a été amené par 4 petits champs orthogonaux réduits sur la loge prostatique (leur taille varie de 7×7 à 12×12 cm). La dose totale (point ICRU) est de 66 Gy pour la quasi-totalité des patients (2 patients traités à 70 Gy).

En conformationnelle, les patients ont été traités aux rayons X de 10 (93%) ou 25 MV. Les modalités pratiques de cette irradiation sont celles recommandées dans les essais d'escalade de dose PHRC 95 et 97 (voir chapitre « Description des principaux protocoles de radiothérapie conformationnelle »).

La quasi totalité des patients a été traitée en procubitus avec contention personnalisée.

Aucun n'a été irradié sur les aires ganglionnaires pelviennes.

Au total, 51.4% des patients ont été irradiés sur les vésicules séminales à la dose de 46 Gy en général (1 patient irradié à 56 Gy).

La dose à la prostate varie de 66 à 80 Gy. Soixante neuf pour cent des patients sont concernés par une escalade de dose > 70 Gy.

3.2. Résultats :

En technique conventionnelle, tous les patients irradiés initialement sur le pelvis ont bénéficié d'un repos d'au moins 1 semaine entre les 2 temps de l'irradiation.

Aucun traitement, quelque soit la technique considérée, n'a été interrompu plus d'une semaine pour un problème de tolérance aiguë. Tous les traitements ont été menés à terme.

Les patients traités en technique conventionnelle ont un recul significativement plus important que les patients traités en conformationnelle ($p < 0.000$). En conventionnelle, le délai moyen (délai entre la fin de la radiothérapie et la dernière nouvelle carcinologique) est de 75.6 mois $\pm$ 30.8 (médiane 75.1 mois ; extrêmes 11.9 – 152.9 mois). En conformationnelle, le délai moyen est de 50.7 mois (médiane 51.9 mois ; extrêmes 14.4 – 78.3 mois).

Le Nadir du PSA peut être étudié chez les patients n'ayant reçu aucune hormonothérapie avant récurrence (exclusion des patients ayant reçu une hormonothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante et exclusion de leurs appariés pour conserver un appariement 1 pour 1).

Il n'apparaît pas de différence significative de la probabilité d'obtenir un Nadir du PSA < 4 ng/ml ou < 1 ng/ml en fonction du type de radiothérapie. L'analyse en sous groupe, en fonction des niveaux de dose, ne permet pas de révéler des différences significatives.

Probabilité (%) d'obtenir un Nadir du PSA < 4 ou < 1 ng/ml

Nadir du PSA	Conventionnelle	Conformationnelle	p
< 4 ng/ml	90.6	96.9	0.27
< 1 ng/ml	57.8	50	0.48

La quasi-totalité des récurrences cliniques a été précédée d'une récurrence biologique dans les 2 bras (en conventionnelle, on observe 3 récurrences cliniques sans récurrence biologique et 1 récurrence biologique après récurrence clinique ; en conformationnelle, toutes les récurrences cliniques sont précédées de récurrences biologiques). La survie sans récurrence biologique est donc très proche de la survie sans récurrence clinique et/ou biologique.

En considérant l'ensemble des patients, on observe, au moment du dernier recueil, 34 (45.9%) récurrences cliniques et/ou biologiques dans le groupe conventionnel versus 19 (25.7%) dans le groupe conformationnel. Cette différence est significative ($p = 0.01$). Toutefois, l'analyse de la survie actuarielle sans récurrence clinique et/ou biologique ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes.

Résultats sur l'ensemble de la population (74 patients par groupe)

	SSR clinique et/ou biologique actuarielle (%)		
	2 ans	4 ans	5 ans
Conventionnelle	87.6	61.0	50.5
Conformationnelle	94.4	68.5	63.9

$p = 0.25$

SSR = Survie Sans Récurrence

Les faibles effectifs des groupes favorables et défavorables ne permettent pas l'analyse en sous-groupes pronostiques.

Toutefois, l'analyse des résultats par sous-groupes, en fonction des niveaux de dose, montre un bénéfice significatif de la conformationnelle avec escalade de dose (> 70 Gy) par rapport à la radiothérapie conventionnelle, en terme de survie sans récidence ($p=0.05$). Par contre, il n'apparaît pas de différence significative entre la radiothérapie conformationnelle sans escalade de dose et la radiothérapie conventionnelle.

**Conventionnelle versus Conformationnelle
à dose ≤ 70 Gy (appariement 1 pour 1)**
23 patients dans chaque groupe

	SSR clin et/ou biol (%)		
	2 ans	4 ans	5 ans
Conventionnelle	87	63.5	52.9
Conf. ≤ 70 Gy	91.1	43.1	43.1

$p = 0.44$

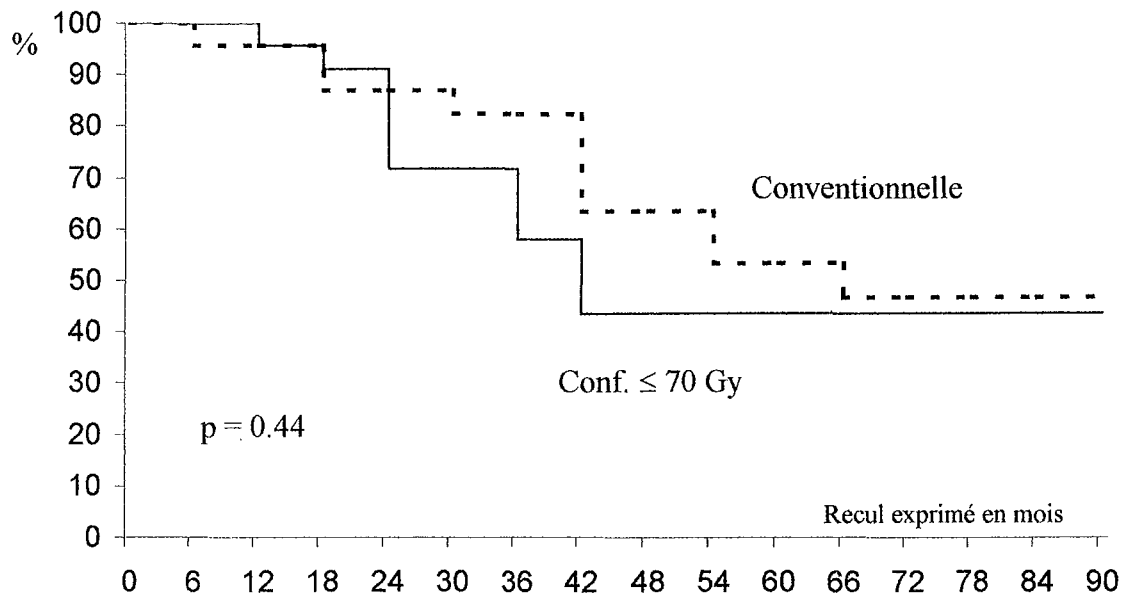
**Conventionnelle versus Conformationnelle
à dose > 70 Gy (appariement 1 pour 1)**
51 patients dans chaque groupe

	SSR clin et/ou biol (%)		
	2 ans	4 ans	5 ans
Conventionnelle	87.9	59.8	49
Conf. > 70 Gy	96	80	72

$p = 0.05$

Ces résultats apparaissent également sur les courbes de survie (page 225).

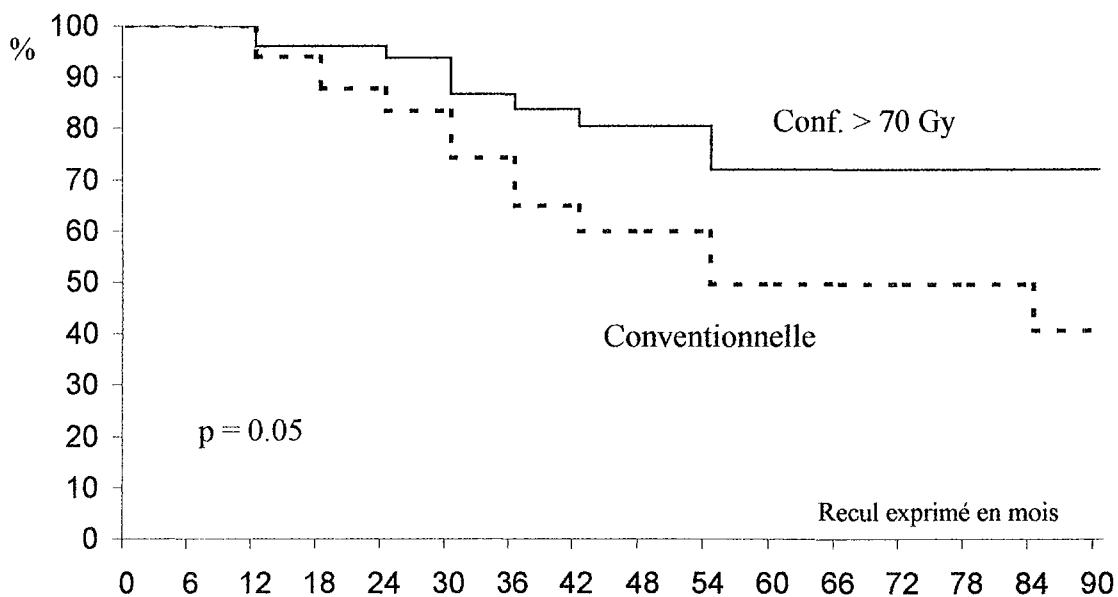
SSR clinique et/ou biologique - Conventionnelle versus Conformationnelle ≤ 70 Gy
(appariement 1 pour 1)



Nombre de patients exposés au risque :

<u>Conv.</u> :	23	23	22	22	19.5	19	18	17.5	13	12.5	9.5	8	4.5	3	1.5
<u>Conf.</u> :	23	23	22.5	21	19	12.5	10.5	8	6	5.5	4.5	2.5	0.5		

SSR clinique et/ou biologique - Conventionnelle versus Conformationnelle > 70 Gy
(appariement 1 pour 1)



Nombre de patients exposés au risque :

<u>Conv.</u> :	51	50.5	50	45.5	40	36.5	31.5	27	25	23	16.5	14.5	12	10.5	5.5
<u>Conf.</u> :	51	51	50	46.5	45	39.5	30.5	24	15.5	9.5	5.5	2			

Les récurrences cliniques sont plus fréquentes dans le groupe conventionnel (22 récurrences cliniques en conventionnelle et 8 récurrences cliniques en conformationnelle avec $p=0.007$). La survie actuarielle sans récurrence clinique est statistiquement plus élevée dans le bras conformationnel que dans le bras conventionnel ($p=0.03$). Lorsqu'on réalise l'analyse par sous-groupes, en fonction du niveau de dose, seule la conformationnelle avec escalade de dose (> 70 Gy) assure un bénéfice significatif en survie sans récurrence clinique.

**Conventionnelle versus Conformationnelle
à dose ≤ 70 Gy (appariement 1 pour 1)
23 patients dans chaque groupe**

	SSR clinique (%)		
	2 ans	4 ans	5 ans
Conventionnelle	87	63.5	58.2
Conf. ≤ 70 Gy	95.4	66.1	66.1

$p = 0.55$

**Conventionnelle versus Conformationnelle
à dose > 70 Gy (appariement 1 pour 1)
51 patients dans chaque groupe**

	SSR clinique (%)		
	2 ans	4 ans	5 ans
Conventionnelle	89.9	80.4	72.2
Conf. > 70 Gy	98	94.6	94.6

$p = 0.02$

Parmi les récurrences cliniques, ce sont les récurrences locales qui sont les plus fréquentes.

**Fréquence des récurrences cliniques et/ou biologiques
Nbre de patients / 74**

	Conventionnelle	Conformationnelle
T	2	-
M	2	-
Biol	12	11
T + Biol	7	7
M + Biol	2	-
T + N + Biol	2	-
T + M + Biol	4	-
N + M + Biol	2	1
T + N + M + Biol	1	-

Biol = Récurrence biologique / T = Récurrence locale

N = Récurrence ganglionnaire pelvienne

M = Récurrence métastatique à distance

Sur les 34 patients qui ont présenté une récurrence clinique et/ou biologique en technique conventionnelle, 73.5% (25/34) ont bénéficié de l'introduction d'une hormonothérapie du fait de leur récurrence. Sur les 19 patients qui ont récidivé en conformationnelle, 42.1% (8/19) ont débuté une hormonothérapie.

Au dernier recueil, 21 patients sont décédés dans le groupe conventionnel et 5 dans le groupe conformationnel. Cette différence est significative ($p=0.001$). Toutefois, la survie globale actuarielle n'est pas significativement différente entre les deux groupes ($p=0.59$). Aucun patient n'est décédé de son cancer dans le groupe conformationnel alors que 7 (9.4%) patients sont décédés du fait de leur cancer en conventionnelle. Cette différence est significative ($p=0.007$). Les survies spécifiques ne sont toutefois pas significativement différentes ($p=0.24$) entre les deux groupes. L'analyse en sous-groupe, en fonction du niveau de dose, ne permet pas de mettre en évidence de différence significative.

	Survie Globale (%)		
	2 ans	4 ans	6 ans
Conventionnelle	98.6	93.2	86.2
Conformationnelle	98.6	91.3	91.3

p = 0.59

	Survie Spécifique (%)		
	2 ans	4 ans	6 ans
Conventionnelle	100	100	95.4
Conformationnelle	100	100	100

p = 0.24

Les causes de décès sont les suivantes.

	Conventionnelle	Conformationnelle
Cancer initial	7	-
Autre cancer	2	1
Affections intercurrentes non carcinologique	5	4
Complication du traitement	1	-
Cause inconnue	6	-

Enfin, une complication urinaire chronique de grade ≥ 3 est observée chez 8 patients en conventionnelle versus 3 patients en conformationnelle. La différence n'est pas statistiquement significative mais on observe une tendance à l'avantage de la conformationnelle (p=0.12). Quoiqu'il en soit, malgré des doses de prescription plus élevées, la radiothérapie conformationnelle ne s'est pas accompagnée d'un taux de complications sévères plus important. Les complications urinaires sévères chroniques, dans un bras comme dans l'autre, sont dominées par la sténose urétrale (sont également rencontrées des hématuries et des incontinences). Un patient du groupe conventionnel a présenté, dans l'année qui a suivi la fin de son irradiation, une complication urinaire de grade 4 à type d'incontinence urinaire ayant requis une urétérostomie (associée à une complication rectale de grade 4 à type de sténose du grêle ayant nécessité une laparotomie). Ce patient avait reçu 46 Gy sur le pelvis et 66 Gy sur la prostate. Aucune complication urinaire de grade 4 n'est observée en conformationnelle. Aucune complication urinaire létale n'est observée dans aucun des deux bras.

Concernant la toxicité digestive, on observe dans le groupe conventionnel aucune complication de grade 3 mais 2 complications de grade 4 (1 incontinence anale nécessitant une colostomie de décharge survenue 2 ans après la fin du traitement et 1 sténose du grêle nécessitant une laparotomie survenue 3 ans après la fin de l'irradiation) et surtout 1 complication létale (rectorragies massives dues à une rectite sévère survenue 7 ans après la fin de l'irradiation). Ces 3 patients avaient reçu 46 Gy sur le pelvis suivi d'un boost sur la loge prostatique pour une dose totale de 66 Gy. Dans le groupe conformationnel, on observe uniquement une complication de grade 3 (fissure anale opérée survenue dans l'année qui a suivi la fin de l'irradiation). Ce patient avait reçu 46 Gy sur les vésicules séminales et 74 Gy sur la prostate. Les différences ne sont pas statistiquement significatives en terme de fréquence (p=0.31).

3.3. Discussion :

Nous proposons une comparaison des résultats obtenus, à Nancy, par radiothérapie conventionnelle et par radiothérapie conformationnelle, dans le cadre du traitement curatif du cancer localisé de la prostate. Il s'agit d'un travail rétrospectif.

Malgré un appariement 1 pour 1, basé sur l'âge au diagnostic et sur le groupe pronostique, on observe des différences dans la répartition des facteurs pronostiques (T, Score de Gleason, PSA_{initial}) entre les deux bras. Ainsi, le groupe conventionnel présente une plus grande proportion de patients dont le Score de Gleason est < 6 (facteur pronostique favorable), mais, à l'inverse, il possède plus de patients dont le PSA_{initial} est > 20 ng/ml ou dont le stade T est $> T2a$ (facteurs péjoratifs).

Toutefois, plusieurs auteurs^{92,97-99} ont démontré la supériorité de l'association des facteurs préthérapeutiques en groupes pronostiques plutôt que leur prise en compte individuelle. La combinaison des facteurs préthérapeutiques est plus fortement prédictive du statut pathologique final (franchissement capsulaire, envahissement des vésicules séminales, envahissement ganglionnaire) que n'importe lequel de ces facteurs pris indépendamment. Cette constatation est à l'origine de l'établissement de tables prédictives dont les plus utilisées sont les tables de Partin⁹⁷, véritables aides à la décision thérapeutique (voir chapitre « Association des facteurs pronostiques pré-thérapeutiques »).

Chaque population renferme 74 patients classés T1a-T3b (exclusion des T3 cliniques et/ou radiologiques), Nx-N0 (1 patient dans chaque bras présente une micrométastase unique au curage), M0.

Ces populations sont jeunes (70% des patients ont un âge au diagnostic < 70 ans dans chaque bras) avec une espérance de vie élevée ($\approx 90\%$ des patients ont une espérance de vie ≥ 10 ans dans chaque bras).

Les tumeurs appartiennent, pour leur grande majorité (82.4% dans chaque bras), au groupe pronostique intermédiaire. De ce fait, l'hormonothérapie a été rarement prescrite, sans différence significative entre les 2 groupes.

En technique conventionnelle, l'exploration pelvienne a été, le plus souvent, réduite à un scanner pour éliminer une atteinte ganglionnaire évidente. Le curage ilio-obturateur concerne seulement 8.1% des patients, malgré un risque d'envahissement ganglionnaire selon Partin $\geq 10\%$ chez 35% des malades. Les aires ganglionnaires ont été irradiées de façon quasi systématique (89.2%), indépendamment de leur probabilité d'envahissement selon Partin.

Ultérieurement, l'instauration de la technique conformationnelle s'est accompagnée d'une modification de la politique d'irradiation pelvienne. L'indication est réduite aux malades présentant un risque d'envahissement ganglionnaire selon Partin $\geq 10\%$ et n'ayant pas bénéficié d'un curage ilio-obturateur premier. Comme nous l'avons vu dans le chapitre « Faut-il irradier les aires ganglionnaires ? », l'indication d'une irradiation pelvienne prophylactique reste discutée^{107,242,277-285}. Certains auteurs lui trouvent un bénéfice en cas de facteurs préthérapeutiques de mauvais pronostic, d'autres pas. Dans l'attente de plus de certitude et dans une logique conformationnelle (réduction maximale de la taille des champs), il semble cohérent de proposer un curage explorateur initial pour les patients dont le risque ganglionnaire selon Partin est $\geq 10\%$. Si le curage est négatif, l'irradiation concerne la loge prostatique seule. Si le curage est positif, le traitement curatif n'est plus retenu. En cas de refus ou de contre indication du curage, 46 Gy sont délivrés au pelvis suivis d'une réduction sur la loge prostatique. Cette nouvelle politique explique l'augmentation de la fréquence des curages dans le bras conformationnel (28.4%). Remarquons toutefois que l'indication théorique n'a pas toujours été parfaitement

respectée puisque 20.2% (15/74) des patients avaient un risque ganglionnaire selon Partin $\geq 10\%$ et n'ont pourtant pas bénéficié de curage pelvien, ni d'irradiation pelvienne. Les résultats récents d'un essai de phase trois du RTOG ²⁸⁵ retrouvent un bénéfice à l'irradiation pelvienne première pour les patients dont le risque d'envahissement est $> 15\%$ (sur la base du PSA_{initial} et du Score de Gleason). Si l'on considère cette limite de significativité, l'indication théorique d'irradiation pelvienne en l'absence de curage n'a pas été respectée chez 14.8% des patients (11/74). Parmi eux, 45.4% (5/11) ont présenté une récurrence biologique $\pm$ clinique. Donc, sur l'ensemble de la population, seulement 5 patients sur 74 ont, peut-être, pâti d'une réduction excessive du volume irradié.

L'indication d'irradiation des vésicules séminales jusqu'à 46 Gy a été plus souvent respectée puisque seulement 5 patients sur 74 n'ont pas été irradiés sur leurs vésicules malgré un risque d'envahissement selon Partin $\geq 10\%$.

La limite d'une étude comparative entre les résultats d'une technique relativement récente et les résultats d'une série historique est la différence de recul (recul moyen de 75.6 mois en conventionnelle versus 50.7 mois en conformationnelle). Elle peut être incriminée dans les différences observées en terme de survie sans récurrence clinique et/ou biologique, de survie spécifique, de survie globale mais également de survenue de complications tardives. Ce problème est d'autant plus aigu que les résultats actualisés de l'essai de phase III d'escalade de dose menés par le M. D. Anderson ¹³² soulignent la survenue tardive de récurrences et de complications, même après 5 ans de recul. Toutefois, le recul moyen du bras conformationnel (≈ 4 ans) autorise une évaluation préliminaire des résultats. L'actualisation ultérieure rendra la comparaison toujours plus pertinente.

Malgré des doses plus élevées en radiothérapie conformationnelle (69% d'escalade de dose > 70 Gy), il n'apparaît pas de majoration de la toxicité tardive sévère (grade ≥ 3) urinaire ou rectale. On observe même une tendance à la réduction des toxicités urinaires de grade ≥ 3 grâce à la technique conformationnelle ($p=0.12$). De plus, la radiothérapie conventionnelle est à l'origine de complications digestives tardives de grade 4 et de grade 5 (létales) alors que les complications de la radiothérapie conformationnelle n'ont pas dépassé le grade 3.

	Complications tardives urinaires (%)			Complications tardives digestives (%)		
	Grade 3	Grade 4	Létales	Grade 3	Grade 4	Létales
Conventionnelle	9.5	1.4	0	0	2.7	1.4
Conformationnelle	4	0	0	1.4	0	0

La technique conformationnelle a amélioré la réponse biologique au traitement puisque 97.3% des patients ont vu leur taux de PSA passer en dessous de 4 ng/ml versus 89.2% en technique conventionnelle ($p=0.049$). Si la réponse biologique au traitement est définie de façon plus exigeante par le passage du PSA en dessous de 1 ng/ml, il n'apparaît pas de différence significative entre les deux bras.

La quasi totalité des récurrences cliniques a été précédée d'une récurrence biologique en technique conventionnelle comme en technique conformationnelle.

La survie sans récurrence clinique et/ou biologique à 5 ans n'est pas statistiquement différente entre les 2 bras (50.5% en conventionnelle versus 63.9% en conformationnelle $p=0.25$). Toutefois, si l'on compare la technique conformationnelle à la technique

conventionnelle selon le niveau de dose apporté, on observe un bénéfice significatif de la radiothérapie conformationnelle à condition que la dose ait été escaladée (> 70 Gy). Ainsi, la survie sans récurrence clinique et/ou biologique à 5 ans est de 49% en conventionnelle versus 72% en conformationnelle avec escalade de dose ($p=0.05$).

A l'inverse, la conformationnelle sans escalade de dose n'a pas amélioré la survie sans récurrence ($p=0.44$). On peut toutefois souligner, comme Dearnaley²⁴⁶, que la radiothérapie conformationnelle utilisée à dose conventionnelle n'a pas réduit l'efficacité du traitement. Il semble que la technique conformationnelle telle qu'elle a été pratiquée au Centre Alexis Vautrin est un moyen sûr de réaliser une irradiation prostatique sans rater la cible (pas de majoration du phénomène de « geographic miss ») malgré une réduction importante de la taille des champs. Par ailleurs, la politique d'exploration ganglionnaire par curage ilio-obturateur en cas de risque selon Partin $\geq 10\%$ pour épargner l'irradiation pelvienne première semble être valable, sans majoration des récurrences.

A nouveau, nous constatons le bénéfice évident d'une escalade de la dose que seule la technique conformationnelle est capable d'assurer sans majoration inacceptable de la toxicité^{108-110,117-119,122,132,207,208,210-216,219,313,345-347} (voir les chapitres « Toxicité de la radiothérapie conventionnelle » et « Escalade de dose au delà de 70 Gy par technique conformationnelle (faisabilité et bénéfices) »).

La survie spécifique à 6 ans reste élevée, quelque soit le type d'irradiation, sans différence significative. Le cancer de prostate est un cancer lentement évolutif, y compris ses récurrences, et l'existence d'un traitement hormonal de rattrapage permet de contrôler longtemps la maladie. Le décès directement lié au cancer est donc rare, et le bénéfice en terme de survie spécifique difficile à mettre en évidence.

4. CONCLUSION :

La radiothérapie conformationnelle est une technique validée pour assurer l'irradiation à visée curative du cancer localisé de la prostate. La réduction de taille des champs, dans le respect rigoureux d'un certain nombre de règles (évaluation rigoureuse du statut tumoral initial, définition exacte des volumes et des marges, immobilisation de qualité et auto-évaluation de ses incertitudes de repositionnement, définition et respect de règles d'homogénéité de dose dans le volume cible et de limites de dose sur les organes à risque, contrôle de qualité rigoureux et procédures de repositionnement), ne s'accompagne pas d'une réduction d'efficacité thérapeutique à dose conventionnelle et permet l'escalade de dose au delà de 70 Gy sans majoration des toxicités. Cette augmentation de la dose s'accompagne d'un bénéfice thérapeutique en terme de contrôle clinique et/ou biologique. Nos résultats vont dans le sens de ceux observés dans la littérature. Une actualisation ultérieure sera toutefois indispensable, compte tenu d'un recul encore limité et de l'évolution naturellement lente du cancer de la prostate.

Conclusion

Le cancer de la prostate est devenu, en quelques années, un problème de santé publique majeur en France. La pratique du dépistage individuel conduit à une augmentation du diagnostic des formes localisées pouvant bénéficier d'un traitement à visée curative. La radiothérapie externe appartient à l'arsenal thérapeutique curatif.

Depuis 10 ans, cette modalité thérapeutique connaît une évolution rapide, liée aux progrès de l'imagerie médicale, de l'informatique et de la technologie.

La radiothérapie conformationnelle s'est développée au point d'être devenue un standard dans les équipes de radiothérapie disposant de l'infrastructure adaptée. Son utilité a été démontrée, en termes de réduction de la toxicité et d'amélioration de la qualité de vie. En améliorant la couverture du PTV et la protection des tissus sains de proximité, cette innovation technologique a ouvert la voie de l'escalade de dose, dans l'espoir d'améliorer le contrôle local, dont on connaît le rôle essentiel sur la survie.

Dans un premier temps, la faisabilité de cette escalade de dose a été favorablement évaluée (pas de majoration des toxicités). Le bénéfice en termes de contrôle (clinique et biologique) de la maladie semble se confirmer dans un essai prospectif. Les résultats d'autres études de phase III sont en attente.

L'avènement des Histogrammes Dose-Volume a permis de mieux étudier la relation entre la dose reçue par un volume d'organe sain et la probabilité de survenue d'une complication. Les recommandations de dose aux organes à risque ont été progressivement précisées. Des seuils de tolérance ont pu être établis.

La précision balistique requiert un équipement hautement spécialisé. Elle impose la définition précise des volumes à irradier, ainsi que l'évaluation, la réduction et la prise en compte des incertitudes de repositionnement et de mobilité interne.

Malheureusement, la conformation des isodoses autour du volume cible reste imparfaite notamment pour des volumes irréguliers et concaves. Or, la prostate est un organe concave sur sa face postérieure et le rectum vient se placer à l'intérieur de cette concavité. Une partie de la paroi rectale est donc inévitablement irradiée à pleine dose, sauf à placer des caches rectaux en fin d'irradiation. De tels caches ont l'inconvénient de soustraire la région postérieure du volume cible à une partie de l'escalade de dose.

C'est pourquoi la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité a été développée. Cette technique est la seule à permettre la réalisation d'isodoses concaves. Elle permet, dans le cadre d'une escalade de dose au-delà des seuils de tolérance rectale, d'améliorer la couverture du volume cible par les hautes doses, autorisant l'espoir d'une amélioration du contrôle local. Pour certains, elle diminue également l'irradiation rectale à haute dose par rapport à ce qui était fait en radiothérapie conformationnelle. Dans ces conditions, une réduction de la toxicité est également envisageable.

Nous avons présenté une comparaison dosimétrique des techniques conventionnelle et conformationnelle, avec ou sans modulation d'intensité, aux doses de 70 et 80 Gy. Cette comparaison a été réalisée sur l'ensemble des premiers patients traités par IMRT au Centre Alexis Vautrin, dans le cadre d'un programme national de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses. La supériorité des techniques conformationnelles a été établie à dose conventionnelle. En escalade de dose, la modulation d'intensité assure une meilleure couverture du volume cible, tout en respectant les contraintes de dose aux organes à risque.

Nous avons également réalisé une analyse rétrospective des résultats préliminaires de l'expérience Nancéienne en radiothérapie conformationnelle dans le traitement curatif du cancer localisé de la prostate. Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus antérieurement, dans le même centre, par radiothérapie conventionnelle. Nos conclusions vont dans le sens de la littérature. La réduction de taille des champs ne s'accompagne pas d'une réduction de l'efficacité thérapeutique à doses conventionnelles, et permet l'escalade de dose au delà de 70 Gy sans majoration des toxicités. Cette augmentation de la dose s'accompagne d'un bénéfice thérapeutique en termes de contrôle clinique et/ou biologique. Une actualisation ultérieure de nos résultats sera indispensable compte-tenu d'un recul encore insuffisant pour les patients traités en technique conformationnelle.

Annexes

1. INDEXES DE COMORBIDITE :

1.1. Indice de karnofsky :

Activités habituelles possibles	100	Normal
	90	Maladie compatible avec une activité normale
	80	Maladie rendant l'activité habituelle difficile
Activité habituelle impossible mais autonomie conservée	70	Malade capable d'assurer ses propres soins
	60	Nécessité d'une aide infirmière occasionnelle
	50	Nécessité d'une aide infirmière à temps partiel
Incapable d'autonomie	40	Nécessité d'une aide infirmière à temps plein ; se lève encore
	30	Nécessite une hospitalisation ; ne se lève plus qu'occasionnellement
	20	Grabataire
	10	Etat pré-mortem
	0	Mort

1.2. Score OMS :

0	Activité totale, capacité de maintenir toutes les performances accomplies antérieurement à la maladie sans restriction
1	Diminution de l'activité physique mais possibilité de se déplacer et capacité d'accomplir des travaux légers ou sédentaires, comme les petits travaux ménagés, le travail de bureau
2	Possibilité de se déplacer ou de se prendre en charge mais incapacité à réaliser quelque travail que ce soit Debout plus de 50% de la journée
3	Capacité de prise en charge limitée. Couché ou assis plus de 50% de la journée
4	Incapacité totale. Incapacité d'assurer sa prise en charge. Assis ou couché 100% du temps.

1.3. Score ASA (American Society of Anesthesiologists):

- Classe 1: sujet normal en bonne santé
- Classe 2 : sujet porteur d'une affection systémique légère
- Classe 3 : sujet atteint d'une affection systémique grave qui limite son activité, sans le rendre invalide
- Classe 4 : sujet atteint d'une affection systémique incapacitante qui est un danger constant pour sa vie
- Classe 5 : moribond que l'on s'attend à voir mourir dans les 24 heures avec ou sans chirurgie de sauvetage
- U : ajouter cette lettre à la classe en cas de chirurgie urgente

1.4. Index de « co-existent disease » :

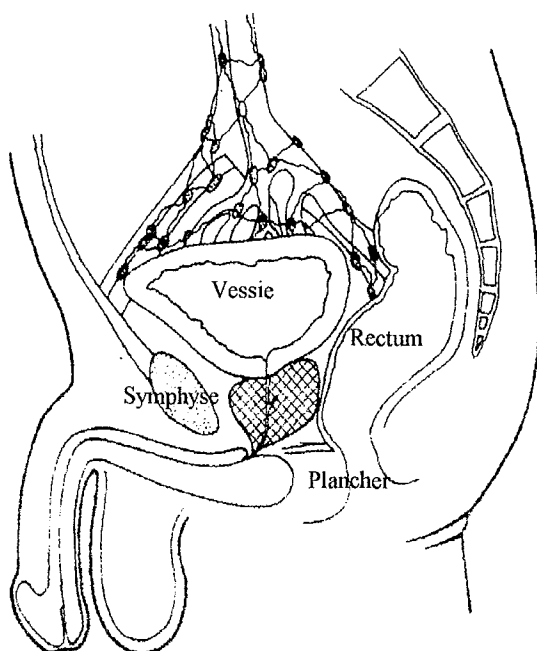
- Il évalue 14 affections médicales :
 - ✓ Maladies cardiaques organiques
 - ✓ Maladies cardiaques ischémiques
 - ✓ Arythmie primitive
 - ✓ Insuffisance cardiaque congestive
 - ✓ Hypertension artérielle
 - ✓ Accident vasculaire cérébral
 - ✓ Maladies vasculaires périphériques
 - ✓ Diabète
 - ✓ Maladies respiratoires
 - ✓ Tumeurs malignes
 - ✓ Maladies de foie
 - ✓ Maladies rénales
 - ✓ Arthrite
 - ✓ Maladies gastro-intestinales
- Chaque affection est évaluée à l'aide de quatre niveaux de sévérité :
 - ✓ 0 : pas d'antécédent ou de preuve de l'affection
 - ✓ 1 : maladie asymptomatique ou peu symptomatique mais équilibrée
 - ✓ 2 : maladie symptomatique de façon importante mais équilibrée
 - ✓ 3 : maladie non équilibrée
 - ✓ En cas d'affections multiples, le score final retenu est celui de l'affection isolée la plus grave.
- Au final, un tableau donne l'espérance de vie estimée en fonction de l'âge au moment du diagnostic et en fonction du score de l'index de « co-existent disease » :

Index de « co-existent disease »	Age au moment du diagnostic		
	65-69	70-74	75-79
0	17,9	14,8	11,9
1	15,9	12,9	10,1
2	10,8	8,4	6,3
3	4,0	2,8	1,9

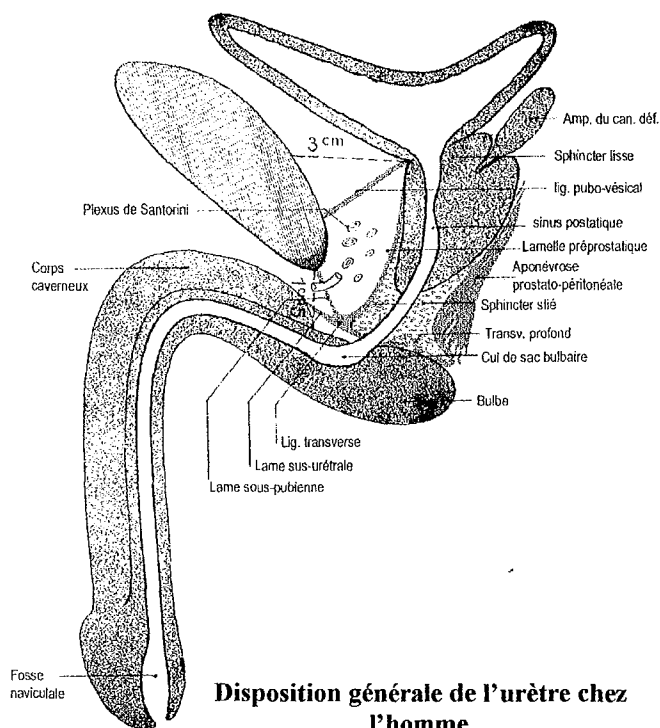
2. ANATOMIE DE LA PROSTATE :

La prostate est une masse glandulaire qui entoure chez l'homme la partie initiale de l'urètre. Elle est située en dessous de la vessie, au-dessus du plancher périnéal, en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne, autour du carrefour formé par l'urètre et les voies spermatiques. Elle a la forme d'un cône aplati en avant, avec sa base en haut vers la vessie et son sommet (ou bec) en bas et en avant vers le bulbe. Sa face antérieure regarde en avant et un peu vers le haut. Sa face postérieure, convexe, est déprimée dans sa partie médiane. Cette échancrure permet de distinguer à la prostate deux lobes latéraux.

Chez l'adulte, la hauteur de la prostate varie de 25 à 30 millimètres. Ses diamètres antéro-postérieur et transversal, pris à la base, atteignent respectivement 25 et 40 millimètres.



Coupe sagittale du pelvis illustrant les rapports anatomiques de la prostate
« Principles and Practice of Radiation Oncology »
Carlos A. Perez, 3^e Edition, p 1584



Disposition générale de l'urètre chez l'homme

« Anatomie Humaine - Tome2 : Tronc »
Henri Rouvière, 14^e Edition, p 556

La glande prostatique se divise en 3 « zones » anatomiques :

- **La zone centrale :**
Elle entoure les canaux éjaculateurs dans leur trajet, des vésicules séminales au veru montanum. Les canaux des glandes de la zone centrale s'ouvrent dans l'urètre distal au veru montanum de chaque côté des canaux éjaculateurs.
- **La zone périphérique :**
Elle entoure la zone centrale en arrière, en bas et latéralement. Les canaux des glandes de la zone périphérique se drainent dans l'urètre distal, de chaque côté du veru montanum.
- **La zone de transition :**
Elle est formée de deux lobes para-urétraux de petite taille, situés à la partie moyenne de la prostate.

Leur système glandulaire forme une arborisation le long de l'axe de l'urètre proximal et s'ouvre au veru montanum, juste au-dessus de l'abouchement des canaux éjaculateurs.

Les deux lobes de la zone de transition appartiennent à une région de transition (embryologiquement parlant) entre le système vésico-sphinctérien autour de l'urètre proximal et les zones glandulaires centrale et périphérique dont les canaux s'ouvrent dans l'urètre distal.

Plusieurs structures intra-prostatiques non glandulaires sont définies :

- **L'urètre prostatique :**
Il présente une angulation de 35°, à mi-parcours, juste au-dessus du veru montanum. Cette angulation divise l'urètre prostatique en portions proximale et distale.
Le **veru montanum** appartient à l'urètre distal. C'est la zone d'abouchement des canaux éjaculateurs dans l'urètre.
La paroi de l'urètre proximal est constituée de fibres musculaires lisses, longitudinales dans lesquelles sont incluses les glandes péri-urétrales.
- **Le sphincter pré-prostatique :**
Très épais, ce sphincter strié entoure la portion la plus proximale de l'urètre prostatique, depuis le col vésical jusqu'au veru montanum. Les fibres du sphincter pré-prostatique se fondent en avant avec le **stroma fibro-musculaire antérieur** qui occupe la surface antérieure de la prostate.
- **Le sphincter lisse distal :**
Localisé autour de la portion distale de l'urètre prostatique, il s'étend du veru montanum à l'apex où il se continue par le sphincter strié externe.

Plusieurs structures péri-prostatiques sont définies :

- **Les vésicules séminales :**
Les vésicules séminales et les **ampoules déférentielles** sont situées à la partie céphalique de la zone centrale et se rejoignent pour former les **canaux éjaculateurs**. Les vésicules sont situées dans un plan frontal et ont un grand axe qui décrit un angle de 20° à 30° par rapport à la base prostatique. A la différence de la prostate, les vésicules séminales et les ampoules déférentielles ne sont pas entourées par une capsule de fibres musculaires lisses.
- **La capsule prostatique :**
Le tissu glandulaire prostatique est entouré par une couche de fibres musculaires lisses qui sont en continuité avec les fibres du stroma de la glande. Cette couche constitue la capsule dont l'épaisseur moyenne est de 0,5 mm dans la partie céphalique, postérieure et latérale. En avant, la capsule s'épaissit brusquement pour devenir le **stroma fibro-musculaire antérieur**.
La capsule, à la base, couvre la partie céphalique de la zone centrale. Elle s'invagine à ce niveau pour entourer les canaux éjaculateurs dans leur trajet vers le veru montanum, formant une gaine, contenant des faisceaux de muscle lisse. Ces faisceaux sont en continuité avec les fibres musculaires des tissus péri-prostatiques (**fascia de Denonvilliers**).
- **Les aponévroses péri-prostatiques :**
La **gaine hypogastrique** est un tissu grasseux contenant des fibres musculaires lisses et des structures neuro-vasculaires. Elle entoure les organes pelviens. Elle s'épaissit quand elle contient des structures neuro-vasculaires, mais devient mince et fusionne avec les organes pelviens quand elle n'en contient pas.

A la base de la prostate, autour de la portion distale des vésicules séminales et du col vésical, la gaine hypogastrique est épaisse, formée de tissu adipeux et contenant le pédicule supérieur de la prostate.

L'épaississement de la gaine hypogastrique à la face postéro-latérale de la prostate constitue l'**aponévrose latérale pelvienne**.

A la surface rectale des vésicules séminales et de la prostate, cette gaine hypogastrique est fine, contenant peu de graisse mais de nombreux faisceaux fibro-musculaires. Cette portion de la gaine hypogastrique est appelée **aponévrose prostatopérinéale de Denonvilliers**. Elle sépare la face postérieure de la prostate de la face antérieure du rectum.

Antéro-latéralement, la gaine hypogastrique fusionne avec la capsule prostatique.

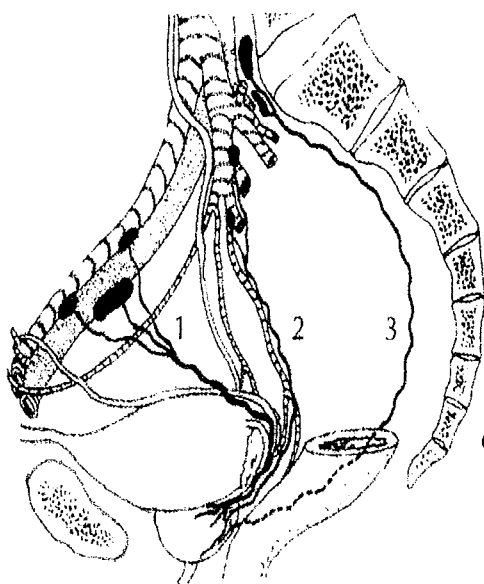
A la partie antérieure de la prostate, la gaine hypogastrique est épaissie par les **plexus veineux de Santorini** et s'appelle **aponévrose pré-prostatique ou aponévrose de Zuckerkindl**.

La graisse est une structure caractéristique des tissus péri-prostatiques et n'a jamais été observée dans les limites de la prostate.

Drainage lymphatique de la prostate :

Les lymphatiques émanés de la prostate forment à la surface de l'organe un réseau péri-prostatique. De la partie postérieure de ce réseau naissent plusieurs collecteurs qui forment quatre pédicules :

- Un pédicule iliaque externe se terminant dans les ganglions iliaques externes (ganglions obturateurs)
- Un pédicule hypogastrique, satellite de l'artère prostatique, se terminant dans les ganglions hypogastriques (iliaques internes)
- Un pédicule postérieur ou sacré, formé de deux ou trois troncs qui se dirigent vers l'arrière et se jettent dans les ganglions sacrés latéraux et dans ceux du promontoire
- Un pédicule inférieur qui gagne les ganglions hypogastriques en suivant l'artère honteuse interne

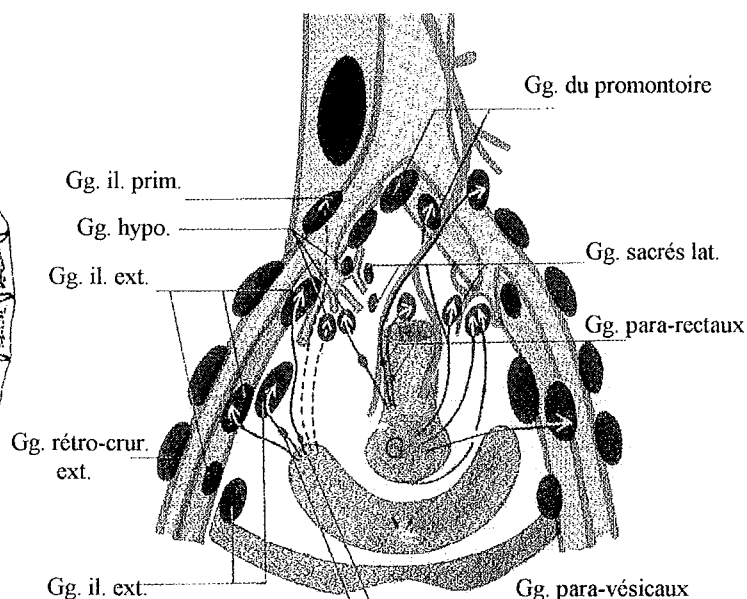


Drainage lymphatique de la prostate

1. pédicule iliaque externe
2. pédicule hypogastrique
3. pédicule sacré

« Radiothérapie Oncologique »

Jean Paul Le Bourgeois, p 338



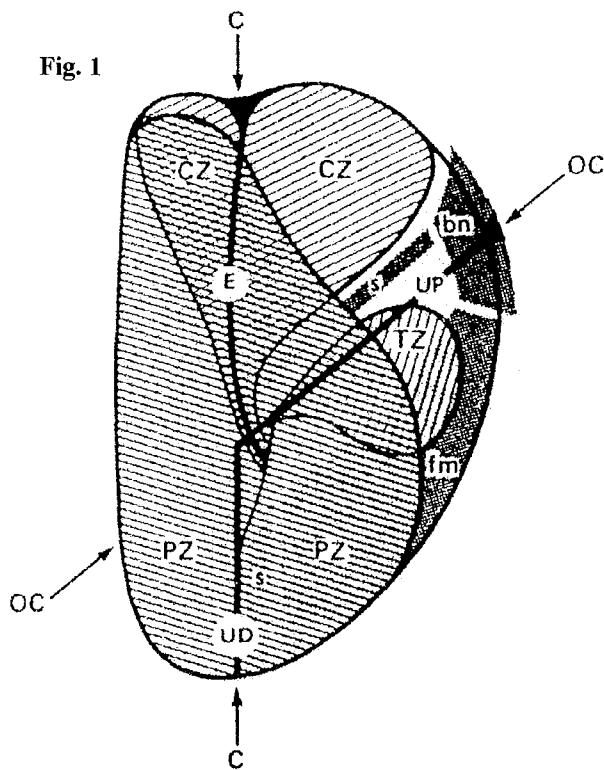
Disposition générale des lymphatiques des organes pelviens de l'homme

« Anatomie Humaine - Tome 2 : Tronc »

Henri Rouvière, 14^e Edition, p 596

Anatomie prostatique d'après Mc Neal

« Cours supérieur francophone de cancérologie – Cancer de la prostate » M. Namer, 1990



(Fig. 1) Coupe sagittale

Structures intra-prostatiques non glandulaires :

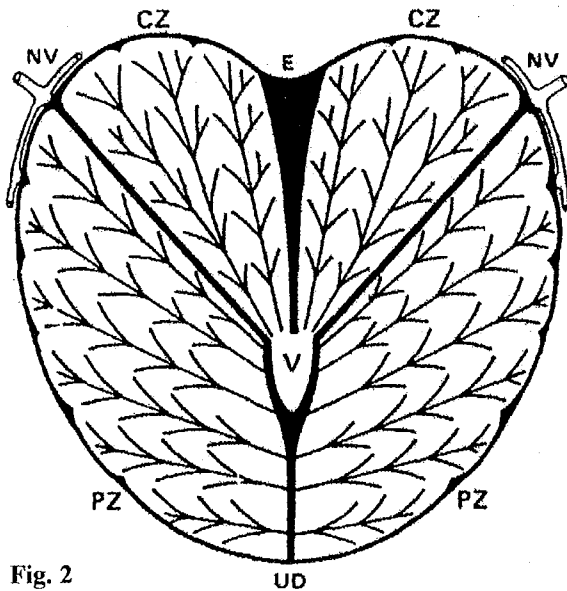
UD : segment distal de l'urètre prostatique
 UP : segment proximal de l'urètre prostatique
 E : canaux éjaculateurs
 bn : col vésical
 fm : stroma fibro-musculaire antérieur
 s : sphincter pré-prostatique et sphincter strié distal

Partie glandulaire de la prostate :

CZ : zone centrale
 PZ : zone périphérique
 TZ : zone de transition

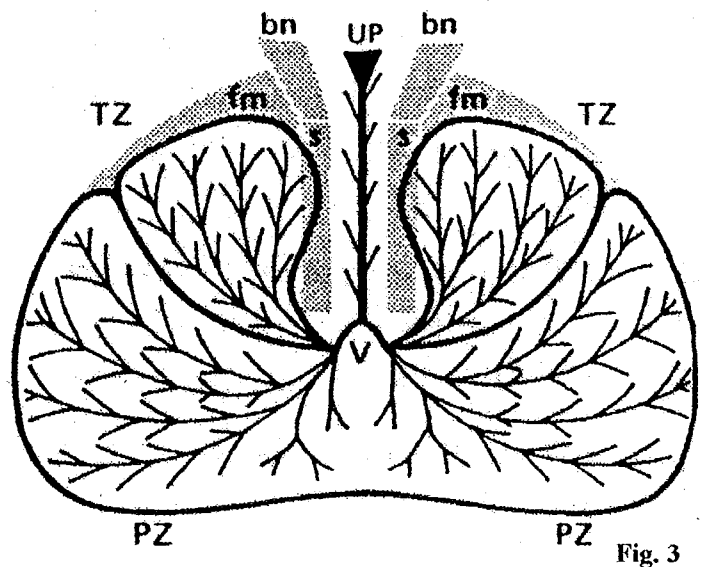
Plans de coupes :

C : plan de coupe coronal de la fig. 2
 OC : plan de coupe coronal oblique de la fig. 3



(Fig. 2) Coupe coronale

CZ : zone centrale
 PZ : zone périphérique
 UD : segment distal de l'urètre prostatique
 V : veru montanum
 E : canaux éjaculateurs
 NV : plexus neuro-vasculaires (ils sont à la jonction entre la zone centrale et la zone périphérique)



(Fig. 3) Coupe coronale oblique

PZ : zone périphérique
 TZ : zone de transition
 UP : segment proximal de l'urètre prostatique
 (dans la région péri-urétrale sont représentées les glandes péri-urétrales)
 V : veru montanum
 s : sphincter pré-prostatique
 bn : col vésical

3. CLASSIFICATIONS DU CANCER DE PROSTATE

	TNM 1997	TNM 1992	Withemore
T	Tumeur locale	Tumeur locale	Tumeur locale
Tx	Tumeur locale non évaluable	Tumeur locale non évaluable	
T0	Pas de tumeur locale mise en évidence	Pas de tumeur locale mise en évidence	
T1	Tissu tumoral mis en évidence mais pas de tumeur palpable	Tissu tumoral mis en évidence mais pas de tumeur palpable	
T1a	Tumeur de découverte fortuite par l'histologie (RTU, Adénomectomie) avec ≤ 5% de tissu réséqué tumoral	Tumeur de découverte fortuite par l'histologie (RTU) avec ≤ 5% de tissu réséqué tumoral	A1 : idem et bas ou moyen grade
T1b	Tumeur de découverte fortuite par l'histologie (RTU, Adénomectomie) avec > 5% de tissu réséqué tumoral	Tumeur de découverte fortuite par l'histologie (RTU) avec > 5% de tissu réséqué tumoral	A2 : idem et haut grade
T1c	Tumeur découverte sur une augmentation du PSA et confirmée par biopsies, atteignant un ou deux lobes	Tumeur découverte sur une augmentation du PSA et confirmée par biopsies, atteignant un ou deux lobes	Ax
T2	Tumeur palpable ou visible limitée à la prostate	Tumeur palpable ou visible limitée à la prostate	
T2a	Tumeur limitée à un lobe	T2a : tumeur limitée à la moitié d'un lobe T2b : tumeur intéressant plus de la moitié d'un lobe mais limitée à un seul lobe	} B1
T2b	Tumeur intéressant les deux lobes	T2c : tumeur intéressant les deux lobes	
T3	Tumeur palpable avec extension extra prostatique	Tumeur palpable avec extension extra prostatique	
T3a	Tumeur avec franchissement de la capsule	T3a : tumeur avec extension extra-capsulaire unilatérale T3b : tumeur avec extension extra-capsulaire bilatérale	C1 C2
T3b	Tumeur avec atteinte des vésicules séminales	T3c : tumeur avec extension uni ou bilatérale aux vésicules séminales	C3
T4	Tumeur fixée dans le pelvis ou s'étendant aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne)	Tumeur fixée dans le pelvis ou s'étendant aux organes adjacents T4a : tumeur envahissant le sphincter strié T4b : tumeur envahissant les muscles releveurs et/ou fixée à la paroi pelvienne et/ou le col vésical et/ou le rectum	} C3
N	Ganglions pelviens	Ganglions pelviens	Ganglions pelviens
Nx	Ganglions pelviens non évaluables	Ganglions pelviens non évaluables	D0 : cancer cliniquement limité à la prostate mais avec un taux de Phosphatases Acides Prostatiques élevé
N0	Pas de métastase ganglionnaire pelvienne	Pas de métastase ganglionnaire pelvienne	
N1	Métastases ganglionnaires pelviennes	N1 : 1 métastase ganglionnaire pelvienne unique ≤ 2 cm N2 : 1 métastase ganglionnaire pelvienne unique entre 2 et 5 cm ou métastases ganglionnaires pelviennes multiples toutes < 5 cm N3 : métastases ganglionnaires pelviennes uniques ou multiples mais > 5 cm	} D1

M	Métastases à distance	Métastases à distance	Métastases à distance
Mx	Métastases non évaluables	Métastases non évaluables	
M0	Pas de métastase à distance	Pas de métastase à distance	
M1	Métastases à distance	Métastases à distance	D2
M1a	Métastases ganglionnaires extra-pelviennes	Métastases ganglionnaires extra-pelviennes	
M1b	Métastases osseuses	Métastases osseuses	
M1c	Métastases autres sites	Métastases autres sites	
			D3 : hormono-résistance

Remarques :

Les stades T1a et T1b sont, par définition, de découverte fortuite.

Le stade T1a correspond à des tumeurs de très faible volume, ne modifiant pas le PSA. Son incidence reste donc stable, même après le développement de l'utilisation du PSA.

Par contre, l'incidence du stade T1b est en cours de diminution depuis 10 ans car il est détectable par une augmentation du PSA. De la même façon, les stades T2 diminuent puisqu'une partie d'entre eux est détectée plus précocement, à un stade pré-clinique, grâce au dépistage biologique. Parallèlement, on observe une augmentation de l'incidence des stades T1c³⁵².

L'American Joint Cancer Comitee a repris la définition des stades T1a-b en intégrant le score et le grade de Gleason :

- Stade T1a : occupe 5% ou moins de la totalité du matériel réséqué (RTU ou adénomectomie) et a un score de Gleason < 7, sans contingent de grade 4 ou 5.

Stade T1b : occupe plus de 5% de la totalité du matériel réséqué et/ou score de Gleason ≥ 7 et/ou présence d'un contingent de grade 4 ou 5.

4. GRADING RTOG DE LA MORBIDITE AIGÛE DE LA RADIOTHERAPIE

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Appareil digestif inférieur	Sans changement	Fréquence augmentée ou changement dans le transit intestinal mais ne nécessitant pas de médicaments. Inconfort rectal ne nécessitant pas d'analgésiques.	Diarrhée nécessitant des antispasmodiques légers. Ecoulements muqueux rectaux. Douleurs rectales ou abdominales nécessitant des analgésiques.	Diarrhée nécessitant une alimentation parentérale. Ecoulements rectaux, muqueux ou sanguins. Etat sub-occlusif.	Oclusion aigüe ou sub-aigüe, fistule ou perforation. Saignement gastro-intestinal nécessitant une transfusion. Douleur abdominale ou ténésme nécessitant une décompression ou une dérivation de l'intestin.
Peau	Sans changement	Erythème léger et/ou indolore, épilation, desquamation, sécheresse.	Erythème sensible et/ou intense. Desquamation, suintement partiel, œdème modéré.	Desquamation, suintement diffus, oedèmes marqués.	Ulcérations, hémorragie, nécrose.
Génito-urinaire	Sans changement	Fréquence des mictions nycturie deux fois plus qu'avant le traitement, dysurie ne nécessitant pas de médicaments.	Fréquence des mictions ou nycturie < 1 par heure. Dysurie, spasme vésical nécessitant de anesthésiques locaux.	Fréquence des mictions toutes les heures ou plus. Dysurie, douleur pelvienne ou spasme vésical nécessitant des antalgiques réguliers. Hématurie clinique avec ou sans caillots.	Hématurie nécessitant des transfusions. Obstruction aigüe de la vessie non secondaire au passage des caillots, ulcération ou nécrose.

5. GRADING RTOG DE LA MORBIDITE TARDIVE DE LA RADIOTHERAPIE

Grade 1	Symptômes mineurs ne nécessitant pas de traitement.
Grade 2	Symptômes nécessitant une prise en charge médicale simple, sans altération de la qualité de vie (index de performance OMS).
Grade 3	Symptômes pénibles altérant la qualité de vie (index de performance OMS). Une hospitalisation pour diagnostic ou intervention chirurgicale mineure (ex dilatation urétrale) peut être nécessaire.
Grade 4	Intervention chirurgicale majeure (laparotomie, colostomie, cystectomie) ou hospitalisation prolongée.
Grade 5	Complication létale.

Certaines complications sont précisément définies ²⁰⁸.

- La diarrhée est définie par une augmentation de la fréquence des mouvements du péristaltisme intestinal responsable d'une évacuation fréquente de selles, mais sans signe associé de rectite. La diarrhée est la conséquence d'une irritation de l'intestin grêle.
- La rectite est définie par des ténésmes (tension douloureuse avec sensation de brûlures et envies continuelles d'aller à la selle) et/ou la présence de glaires ou de sang dans les selles. Pour certains patients, des mouvements de péristaltisme intestinal plus ou moins fréquents sont associés. La rectite est la conséquence d'une irritation du rectum.
- La cystite est définie par des signes cliniques d'irritation vésicale comprenant l'instabilité vésicale (impériosités et pollakiurie) et la dysurie. Une hématurie peut accompagner ce tableau.
- L'hématurie, en tant que catégorie séparée, est définie par la présence de sang dans les urines sans signe associé de cystite.

Les autres complications rencontrées ne nécessitent pas de définition spécifique (rectorragies, fissures anales, sténose urétrale, ulcère rectal, occlusion intestinale par grêle radique).

Bibliographie

1. Suit HD, Tepper JE. Impact of improved local control on survival in patients with soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;**12**(4):699-700.
2. Brady LW, Markoe AM, Micaily B, Fisher SA, Lamm FR. Innovative techniques in radiation oncology. Clinical research programs to improve local and regional control in cancer. *Cancer* 1990;**65**(3 Suppl):610-24.
3. Cormier L, Mangin P. Cancer de la prostate: épidémiologie et santé publique. *Oncologie* 1999;**1**(7):361-368.
4. Site-Internet. INSEE. http://www.insee.fr/fr/home/home_page.asp.
5. Site-Internet. INED. <http://www.ined.fr/>.
6. Brutel C. Projection de population à l'horizon 2050. *INSEE Première* 2001;**762**.
7. Valeri A, Mangin P. Epidémiogénétique et diagnostic préclinique du cancer de la prostate. *Cancer de la prostate* 1998;**4**(5):359-368.
8. Le cancer en France-Incidence et mortalité-Situation en 1995 et évolution entre 1975 et 1995.: Secrétariat d'état à la santé et Réseau Francim, 1998.
9. Mottet Auselo N, Costa P, Le Pellec L, Louis JF, Navratil H. [Cancer of the prostate. 1. Epidemiology]. *Prog Urol* 1995;**5**(1):31-7.
10. Billis A. Latent carcinoma and atypical lesions of prostate. An autopsy study. *Urology* 1986;**28**(4):324-9.
11. Site-Internet. Causes médicales de décès en France. <http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080/>.
12. Wingo PA, Ries LA, Rosenberg HM, Miller DS, Edwards BK. Cancer incidence and mortality, 1973-1995: a report card for the U.S. *Cancer* 1998;**82**(6):1197-207.
13. Meyer F, Moore L, Bairati I, Fradet Y. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. *J Urol* 1999;**161**(4):1189-91.
14. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, Arrigoni G, Lovati G. Recherches clinico-statistiques et génétiques sur les néoplasies de la prostate. *Acta Genet* 1956;**6**:304-305.
15. Woolf C. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1960;**13**:739-744.
16. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;**89**(8):3367-71.
17. Aprikian AG, Bazinet M, Plante M, et al. Family history and the risk of prostatic carcinoma in a high risk group of urological patients. *J Urol* 1995;**154**(2 Pt 1):404-6.
18. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;**17**(4):337-47.
19. Ghadirian P, Howe GR, Hislop TG, Maisonneuve P. Family history of prostate cancer: a multi-center case-control study in Canada. *Int J Cancer* 1997;**70**(6):679-81.
20. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. Breast and prostate cancer in the relatives of men with prostate cancer. *Br J Urol* 1996;**78**(4):552-6.
21. Cussenot O, Valeri A, Berthon P, Fournier G, Mangin P. Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer. *Urol Int* 1998;**60**(Suppl 2):30-4; discussion 35.
22. Gronberg H, Damber L, Damber JE, Iselius L. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997;**146**(7):552-7.
23. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1996;**144**(11):1041-7.

24. Tulinius H, Egilsson V, Olafsdottir GH, Sigvaldason H. Risk of prostate, ovarian, and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer. *Bmj* 1992;**305**(6858):855-7.
25. Anderson DE, Badzioch MD. Familial breast cancer risks. Effects of prostate and other cancers. *Cancer* 1993;**72**(1):114-9.
26. Sellers TA, Potter JD, Rich SS, et al. Familial clustering of breast and prostate cancers and risk of postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;**86**(24):1860-5.
27. Site-Internet. National Cancer Center (Japan). <http://www.ncc.go.jp/>.
28. Site-Internet. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/>.
29. Richard F. [Epidemiology of prostate cancer and its implications in public health]. *Rev Prat* 1994;**44**(5):575-9.
30. Ross R, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986;**76**(1):45-8.
31. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1990;**201**:3-23.
32. Kolonel LN, Nomura AM, Hinds MW, Hirohata T, Hankin JH, Lee J. Role of diet in cancer incidence in Hawaii. *Cancer Res* 1983;**43**(5 Suppl):2397s-2402s.
33. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986;**58**(11):2363-71.
34. Ewings P, Bowie C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer* 1996;**74**(4):661-6.
35. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;**70**(12):2861-9.
36. Standards, Options, Recommendations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique. John Libbey Eurotext ed: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer et Association Française d'Urologie., 2002.
37. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986;**17**(1):64-71.
38. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987;**59**(4):788-94.
39. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology* 1991;**38**(2):103-7.
40. Aboseif S, Shinohara K, Weidner N, Narayan P, Carroll PR. The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1995;**76**(3):355-9.
41. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995;**154**(4):1295-9.
42. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 1995;**153**(5):1496-8.
43. Shepherd D, Keetch DW, Humphrey PA, Smith DS, Stahl D. Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *J Urol* 1996;**156**(2 Pt 1):460-2; discussion 462-3.
44. Raviv G, Janssen T, Zlotta AR, Descamps F, Verhest A, Schulman CC. Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *J Urol* 1996;**156**(3):1050-4; discussion 1054-5.
45. Langer JE, Rovner ES, Coleman BG, et al. Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. *J Urol* 1996;**155**(1):228-31.

46. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, et al. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998;**51**(5):749-57; discussion 757-8.
47. Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol* 1997;**108**(6):633-40.
48. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998;**52**(5):803-7.
49. Kamoi K, Troncso P, Babaian RJ. Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2000;**163**(3):819-23.
50. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992;**23**(3):211-22.
51. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer--United States, 1985. *CA Cancer J Clin* 1985;**35**(1):36-56.
52. Montie JE, Wood DP, Jr., Pontes JE, Boyett JM, Levin HS. Adenocarcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. *Cancer* 1989;**63**(2):381-5.
53. Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, Freiha FS, Stamey TA. Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology and morphometric observations. *J Urol* 1989;**141**(5):1091-4; discussion 1093-4.
54. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986;**1**(8472):60-3.
55. Whitmore WF, Jr. Proceedings: The natural history of prostatic cancer. *Cancer* 1973;**32**(5):1104-12.
56. Scott R, Jr., Mutchnik DL, Laskowski TZ, Schmalhorst WR. Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol* 1969;**101**(4):602-7.
57. Namer M, Toubol J. Cours supérieur francophone de cancérologie - Cancer de la prostate: Laboratoire I.C.I - Pharma, 1990.
58. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *Jama* 1995;**274**(8):626-31.
59. Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol* 1994;**152**(5 Pt 2):1753-6.
60. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *Jama* 1997;**277**(6):467-71.
61. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992;**69**(2):183-7.
62. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of clinically localized low-grade prostate cancer: actual 10-year and projected 15-year follow-up of the Karolinska series. *Urology* 1997;**50**(5):722-6.
63. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;**330**(4):242-8.
64. Whitmore WF, Jr., Warner JA, Thompson IM, Jr. Expectant management of localized prostatic cancer. *Cancer* 1991;**67**(4):1091-6.
65. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intent to cure. *Cancer* 1997;**80**(5):917-28.

66. Catalona WJ, Stein AJ. Staging errors in clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1982;**127**(3):452-6.
67. Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, McNeal JE. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol* 1998;**159**(6):2009-12.
68. Donohue RE, Fauver HE, Whitesel JA, Augspurger RR, Pfister RR. Prostatic carcinoma. Influence of tumor grade on results of pelvic lymphadenectomy. *Urology* 1981;**17**(5):435-40.
69. Bostwick DG. Staging prostate cancer--1997: current methods and limitations. *Eur Urol* 1997;**32**(Suppl 3):2-14.
70. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(5):1043-52.
71. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989;**142**(2 Pt 1):332-6.
72. Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, Steiner MS, Epstein JI. Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;**152**(4):1077-81.
73. Schmid HP, Mihatsch MJ, Hering F, Rutishauser G. Impact of minimal lymph node metastasis on long-term prognosis after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1997;**31**(1):11-6.
74. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;**91**(1):66-73.
75. Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1990;**143**(6):1183-7.
76. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Meulemans A, Dauge-Geffroy MC, Toubianc M, Boccon-Gibod L. Predictive value of pathological features for progression after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1994;**26**(3):197-201.
77. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;**152**(5 Pt 2):1837-42.
78. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2001;**165**(1):119-25.
79. Epstein JI, Carmichael M, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. *J Urol* 1993;**149**(5):1040-5.
80. Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1993;**17**(12):1252-61.
81. Debras B, Guillonnet B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Prognostic significance of seminal vesicle invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicle biopsies. *Eur Urol* 1998;**33**(3):271-7.
82. Molinie V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, et al. [Recommendations for reforming prostatic specimens. Les Membres du Sous-Comite Prostate du Comite de Cancerologie de l'Association Francaise d'Urologie]. *Ann Pathol* 1999;**19**(6):549-56.
83. SiteInternet. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP):Recommendations for the Reporting of Resected Prostate Carcinoma. <http://www.panix.com/~adasp/>.

84. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;**142**(1):71-4; discussion 74-5.
85. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992;**23**(3):273-9.
86. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *Jama* 1999;**281**(15):1395-400.
87. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, Walsh PC. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1996;**20**(3):286-92.
88. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;**66**(6):1225-33.
89. Zagars GK, Ayala AG, von Eschenbach AC, Pollack A. The prognostic importance of Gleason grade in prostatic adenocarcinoma: a long-term follow-up study of 648 patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**(2):237-45.
90. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol* 1990;**144**(5):1180-4.
91. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;**149**(6):1478-81.
92. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;**46**(2):205-12.
93. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Prognostic significance of prostate-specific antigen in stage T1c prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Urology* 1997;**49**(6):887-93.
94. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996;**48**(2):249-60.
95. Pisansky TM, Cha SS, Earle JD, et al. Prostate-specific antigen as a pretherapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;**11**(11):2158-66.
96. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997;**79**(7):1370-80.
97. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *Jama* 1997;**277**(18):1445-51.
98. Bostwick DG, Qian J, Bergstralh E, et al. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 1996;**155**(4):1361-7.
99. Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol* 1994;**151**(5):1315-20.
100. Fowler JE, Jr., Terrell FL, Renfro DL. Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy. *J Urol* 1996;**156**(5):1714-8.

101. Villers A, Grosclaude P, Haillot O, Abbou CC, Richard F, Boccon-Gibod L. [Diagnosis of cancer of the prostate (I): Advancements in knowledge and practice since the consensus conference of 1989. The "Cancer of the Prostate" subcommittee of the Committee of Oncology of the French Association of Urology]. *Prog Urol* 1997;**7**(3):508-15.
102. Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**(3):537-47.
103. Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Effect of local tumor control on distant metastasis and survival in prostatic adenocarcinoma. *Urology* 1987;**30**(5):420-6.
104. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**28**(1):7-16.
105. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE. The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1991;**68**(11):2370-7.
106. Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Logsdon MD, Lai PP, Lockett MA. Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;**26**(4):581-91.
107. Bey P. [Indications and results of exclusive radiotherapy in early prostatic adenocarcinoma]. *Cancer Radiother* 1997;**1**(5):431-8.
108. Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, Peter RS, Schultheiss TE. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**(1):77-83.
109. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**(3):491-500.
110. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;**85**(11):2460-8.
111. Hanks GE, Lee WR, Hanlon AL, et al. Conformal technique dose escalation for prostate cancer: biochemical evidence of improved cancer control with higher doses in patients with pretreatment prostate-specific antigen $\geq$ 10 NG/ML. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**(5):861-8.
112. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**(3):501-10.
113. Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE. Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA $\leq$ 10 ng/mL prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**(3):649-54.
114. Nguyen LN, Pollack A, Zagars GK. Late effects after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-response study: results of a self-assessment questionnaire. *Urology* 1998;**51**(6):991-7.
115. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**34**(3):555-64.
116. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;**18**(23):3904-11.

117. Bey P, Carrie C, Beckendorf V, et al. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**(2):513-7.
118. Beckendorf V, Pommier P, Carrie C, et al. [Multicenter study on dose escalation with conformal and conventional radiotherapy for the treatment of localized prostatic cancer. Preliminary results of tolerance and quality of life]. *Prog Urol* 2001;**11**(2):264-76.
119. Lee WR, Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA. Lateral rectal shielding reduces late rectal morbidity following high dose three-dimensional conformal radiation therapy for clinically localized prostate cancer: further evidence for a significant dose effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**(2):251-7.
120. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**(3):635-42.
121. Benk VA, Adams JA, Shipley WU, et al. Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;**26**(3):551-7.
122. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**(1):83-92.
123. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;**55**(3):241-9.
124. Ling CC, Burman C, Chui CS, et al. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**(4):721-30.
125. Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Kelson S, Ling CC, Fuks Z. The Feasibility of Dose Escalation with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Patients with Prostatic Carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995;**1**(2):142.
126. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;**360**(9327):103-6.
127. Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**49**(4):937-46.
128. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;**15**(3):1013-21.
129. Anderson PR, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Prostate cancer patient subsets showing improved bNED control with adjuvant androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**(5):1025-30.
130. Bolla M. [Combination of radiotherapy and hormonotherapy in locally advanced cancers of the prostate]. *Cancer Radiother* 1997;**1**(5):439-42.
131. Hanks G, Lu JD, Machtay M, et al. RTOG Protocol 92-02: A Phase III Trial of the Use of Long Term Androgen Suppression Following Neoadjuvant Hormonal Cytoreduction and Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of the Prostate. Abstract N° 1284. Proceeding from Am Soc Clin Oncol (ASCO) 2000, New Orlean.

132. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**(5):1097-105.
133. Tubiana M, Eschwege F. Conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy--clinical data. *Acta Oncol* 2000;**39**(5):555-67.
134. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM, et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**29**(4):755-61.
135. Zelefsky MJ, Harrison A. Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy. *Urology* 1997;**49**(3A Suppl):38-45.
136. Yang FE, Chen GT, Ray P, et al. The potential for normal tissue dose reduction with neoadjuvant hormonal therapy in conformal treatment planning for stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(5):1009-17.
137. Forman JD, Kumar R, Haas G, Montie J, Porter AT, Mesina CF. Neoadjuvant hormonal downsizing of localized carcinoma of the prostate: effects on the volume of normal tissue irradiation. *Cancer Invest* 1995;**13**(1):8-15.
138. Schmid HP, Semjonow A, Aus G, Hertle L. Neoadjuvant hormonal therapy in radical prostatectomy and radiation-treated patients. *Urol Int* 2000;**65**(2):63-7.
139. Richaud P, Salem N, Gaston R, Mauriac L, Chacon B, Bussieres E. [Clinical and biological evaluation of the response to neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy in nonmetastatic cancers of the prostate]. *Cancer Radiother* 1998;**2**(1):27-33.
140. Villers A, Stamey TA, Yemoto C, Rischmann P, McNeal JE. Modified extrafascial radical retropubic prostatectomy technique decreases frequency of positive surgical margins in T2 cancers <2 cm(3). *Eur Urol* 2000;**38**(1):64-73.
141. ANAES (*Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé*). Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage du PSA, 1998.
142. Jacob F, Salomon L, Hoznek A, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Eur Urol* 2000;**37**(5):615-20.
143. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. *J Urol* 2000;**163**(2):418-22.
144. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 1999;**281**(17):1591-7.
145. Fowler JE, Jr., Braswell NT, Pandey P, Seaver L. Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer at a Veterans Affairs Medical Center. *J Urol* 1995;**153**(3 Pt 2):1026-31.
146. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;**152**(5 Pt 2):1850-7.
147. Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Chan DW, Partin AW. Radical prostatectomy as treatment for prostate-specific antigen-detected stage T1c prostate cancer. *World J Urol* 1997;**15**(6):373-7.
148. Norberg M, Holmberg L, Wheeler T, Magnusson A. Five year follow-up after radical prostatectomy for localized prostate cancer--a study of the impact of different tumor variables on progression. *Scand J Urol Nephrol* 1994;**28**(4):391-9.
149. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994;**152**(5 Pt 2):1843-9.

150. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM. Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2000;**163**(4):1155-60.
151. Oefelein MG, Smith ND, Grayhack JT, Schaeffer AJ, McVary KT. Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;**158**(4):1460-5.
152. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;**152**(5 Pt 2):1831-6.
153. Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. *J Urol* 1999;**161**(1):163-8.
154. Epstein JI, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol* 1997;**157**(1):241-3.
155. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(5):1035-41.
156. Beyer D, Nath R, Butler W, et al. American brachytherapy society recommendations for clinical implementation of NIST-1999 standards for (103)palladium brachytherapy. The clinical research committee of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**(2):273-5.
157. Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**(1):101-8.
158. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**(1):31-40.
159. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, et al. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Semin Surg Oncol* 1997;**13**(6):438-43.
160. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**46**(4):839-50.
161. Stone NN, Stock RG. Prostate brachytherapy: treatment strategies. *J Urol* 1999;**162**(2):421-6.
162. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**(5):1261-6.
163. Langlois D, ed. *Carnets de Radiothérapie*, 1988.
164. Le Bourgeois JP, ed. *Radiothérapie oncologique*: Hermann, éditeur des sciences et des arts, 1992.
165. Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*. 3 ed: Lippincott-Raven, 1998.
166. Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RC. Prostate cancer. Radiation therapy for localized disease. *Cancer* 1993;**71**(3 Suppl):939-52.
167. Roach M, 3rd, Pickett B, Holland J, Zapotowski KA, Marsh DL, Tatera BS. The role of the urethrogram during simulation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;**25**(2):299-307.
168. Byar DP, Mostofi FK. Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section technique. *Cancer* 1972;**30**(1):5-13.

169. Sadeghi A, Kuisk H, Tran L, St Royal L. Urethrography and ischial intertuberosity line in radiation therapy planning for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 1996;**38**(3):215-22.
170. Crook JM, Raymond Y, Salhani D, Yang H, Esche B. Prostate motion during standard radiotherapy as assessed by fiducial markers. *Radiother Oncol* 1995;**37**(1):35-42.
171. Pilepich MV, Prasad SC, Perez CA. Computed tomography in definitive radiotherapy of prostatic carcinoma, part 2: definition of target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;**8**(2):235-9.
172. Gerber RL, Smith AR, Owen J, Hanlon A, Wallace M, Hanks G. Patterns of care survey results: treatment planning for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(4):803-8.
173. Rosenwald JC, Gaboriaud G, Pontvert D. [Conformal radiotherapy: principles and classification]. *Cancer Radiother* 1999;**3**(5):367-77.
174. ICRU. Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda (Maryland): International Commission on Radiation Units and Measurements, 1999.
175. ICRU. Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Bethesda (Maryland): International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
176. SFPH, SFRO. Recommandations pour un programme d'assurance de qualité en radiothérapie externe. Société Française des Physiciens d'Hôpitaux et Société Française de Radiothérapie Oncologique. *Bull Cancer Radiother* 1992;**79**:53-76.
177. Van Dyk J, Purdy JA. Chapitre 3: Patient Immobilization. In: Van Dyk J, ed. The Modern Technology of Radiation Oncology: Medical Physics Publishing, 1999: 53-94.
178. Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**28**(1):55-65.
179. Soffen EM, Hanks GE, Hwang CC, Chu JC. Conformal static field therapy for low volume low grade prostate cancer with rigid immobilization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**20**(1):141-6.
180. Rosenthal SA, Roach M, 3rd, Goldsmith BJ, et al. Immobilization improves the reproducibility of patient positioning during six-field conformal radiation therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;**27**(4):921-6.
181. Song PY, Washington M, Vaida F, et al. A comparison of four patient immobilisation devices in the treatment of prostate cancer patients with three dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**34**(1):213-219.
182. Hanley J, Lumley MA, Mageras GS, et al. Measurement of patient positioning errors in three-dimensional conformal radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(2):435-44.
183. Bentel GC, Marks LB, Sherouse GW, Spencer DP, Anscher MS. The effectiveness of immobilization during prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**(1):143-8.
184. Garcia R, Oozeer R, Le Thanh H, Chauvet B, Toy BJ, Reboul F. [Conformational radiotherapy in cancers of the prostate: contribution of pelvic immobilization and new fiducial markers]. *Cancer Radiother* 1997;**1**(4):307-13.
185. Huddart RA, Nahum A, Neal A, et al. Accuracy of pelvic radiotherapy: prospective analysis of 90 patients in a randomised trial of blocked versus standard radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996;**39**(1):19-29.

186. Bieri S, Miralbell R, Nouet P, Delorme H, Rouzaud M. Reproducibility of conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate without rigid immobilization. *Radiother Oncol* 1996;**38**(3):223-30.
187. Malone S, Crook JM, Kendal WS, Szanto J. Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**(1):105-9.
188. Nutting CM, Khoo VS, Walker V, et al. A randomized study of the use of a customized immobilization system in the treatment of prostate cancer with conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000;**54**(1):1-9.
189. Beard CJ, Kijewski P, Bussiere M, et al. Analysis of prostate and seminal vesicle motion: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**34**(2):451-8.
190. Schild SE, Casale HE, Bellefontaine LP. Movements of the prostate due to rectal and bladder distension: implications for radiotherapy. *Med Dosim* 1993;**18**(1):13-5.
191. Melian E, Mageras GS, Fuks Z, et al. Variation in prostate position quantitation and implications for three-dimensional conformal treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**38**(1):73-81.
192. Zelefsky MJ, Crean D, Mageras GS, et al. Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;**50**(2):225-34.
193. Goitein M. Nonstandard deviations. *Med Phys* 1983;**10**(5):709-11.
194. Antolak JA, Rosen, II, Childress CH, Zagars GK, Pollack A. Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**42**(3):661-72.
195. Althof VG, Hoekstra CJ, te Loo HJ. Variation in prostate position relative to adjacent bony anatomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**34**(3):709-15.
196. Balter JM, Sandler HM, Lam K, Bree RL, Lichter AS, ten Haken RK. Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**(1):113-8.
197. Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(5):1321-9.
198. Rudat V, Schraube P, Oetzel D, Zierhut D, Flentje M, Wannenmacher M. Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**(5):1027-34.
199. van Herk M, Bruce A, Kroes AP, Shouman T, Touw A, Lebesque JV. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(5):1311-20.
200. Vigneault E, Pouliot J, Laverdiere J, Roy J, Dorion M. Electronic portal imaging device detection of radioopaque markers for the evaluation of prostate position during megavoltage irradiation: a clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(1):205-12.
201. Wu J, Haycocks T, Alasti H, et al. Positioning errors and prostate motion during conformal prostate radiotherapy using on-line isocentre set-up verification and implanted prostate markers. *Radiother Oncol* 2001;**61**(2):127-33.
202. Zelefsky MJ, Happersett L, Leibel SA, et al. The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(1):13-9.

203. McLaughlin PW, Wygoda A, Sahijdak W, et al. The effect of patient position and treatment technique in conformal treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**45**(2):407-13.
204. Weber DC, Nouet P, Rouzaud M, Miralbell R. Patient positioning in prostate radiotherapy: is prone better than supine? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**(2):365-71.
205. Roach M, 3rd, Pickett B, Weil M, Verhey L. The "critical volume tolerance method" for estimating the limits of dose escalation during three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**(5):1019-25.
206. Bey P, Beckendorf V, Aletti P, Marchesi V. Three dimensional conformal radiation therapy (3d-crt) in prostate carcinoma: for whom and how? *Cancer Radiother* 2002;**6**(3):147-153.
207. Pilepich MV, Asbell SO, Krall JM, et al. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity--analysis of RTOG Study 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;**13**(7):1007-12.
208. Pilepich MV, Krall JM, Sause WT, et al. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG study 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;**13**(3):351-7.
209. Douchez J, Allain YM, Cellier P, et al. [Cancer of the prostate: intolerability and morbidity of external radiotherapy]. *Bull Cancer* 1985;**72**(6):573-7.
210. Borghede G, Hedelin H. Radiotherapy of localised prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study. *Radiother Oncol* 1997;**43**(2):139-46.
211. Forman JD, Zinreich E, Lee DJ, Wharam MD, Baumgardner RA, Order SE. Improving the therapeutic ratio of external beam irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;**11**(12):2073-80.
212. Hanks GE, Leibel SA, Krall JM, Kramer S. Patterns of care studies: dose-response observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;**11**(1):153-7.
213. Neglia WJ, Hussey DH, Johnson DE. Megavoltage radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;**2**(9-10):873-83.
214. Pilepich MV. Radiation Therapy Oncology Group studies in carcinoma of the prostate. *NCI Monogr* 1988(7):61-5.
215. Smit WG, Helle PA, van Putten WL, Wijnmaalen AJ, Seldenrath JJ, van der Werf-Messing BH. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;**18**(1):23-9.
216. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(1):3-11.
217. Fenwick JD, Khoo VS, Nahum AE, Sanchez-Nieto B, Dearnaley DP. Correlations between dose-surface histograms and the incidence of long-term rectal bleeding following conformal or conventional radiotherapy treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**49**(2):473-80.
218. Sandler HM, McLaughlin PW, Ten Haken RK, Addison H, Forman J, Lichter A. Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(4):797-801.
219. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**46**(2):391-402.

220. Kutcher GJ, Leibel SA, Ling CC, Zelefsky M, Fuks Z. New wine in an old bottle? Dose escalation under dose-volume constraints: a model of conformal therapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**35**(2):415-6.
221. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**49**(3):685-98.
222. Hartford AC, Niemierko A, Adams JA, Urie MM, Shipley WU. Conformal irradiation of the prostate: estimating long-term rectal bleeding risk using dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**36**(3):721-30.
223. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gerssem WR, De Wagter C, De Naeyer B, De Neve W. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**(3):639-48.
224. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**(1):109-22.
225. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**(5):1257-80.
226. Reinstein LE, Wang XH, Burman CM, et al. A feasibility study of automated inverse treatment planning for cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**40**(1):207-14.
227. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol* 1994;**152**(5 Pt 2):1799-805.
228. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostatic cancer at Stanford University. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1988;**7**:47.
229. Perez CA, Bayer W, Garza R, Royce RK. Radiation therapy in the definitive treatment of localized carcinoma of the prostate. *Cancer* 1977;**40**:1425.
230. Banker FL. The preservation of potency after external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;**15**(1):219-20.
231. Zinreich ES, Derogatis LR, Herpst J, Auviel G, Piantadosi S, Order SE. Pre and posttreatment evaluation of sexual function in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;**19**(3):729-32.
232. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 1998;**16**(1):275-83.
233. Chinn DM, Holland J, Crownover RL, Roach M, 3rd. Potency following high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and the impact of prior major urologic surgical procedures in patients treated for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(1):15-22.
234. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, Roach M. Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;**57**(5):955-9.
235. Roach M, Winter K, Michalski J, Bosch W, Lin X. Mean dose of radiation to the bulb of the penis correlates with risk of impotence at 24 months: Preliminary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase I/II dose escalation trial 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**(3 (supplément)):316.
236. Mantz CA, Song P, Farhangi E, et al. Potency probability following conformal megavoltage radiotherapy using conventional doses for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(3):551-7.

237. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, et al. Equivalent 5-year bNED in select prostate cancer patients managed with surgery or radiation therapy despite exclusion of the seminal vesicles from the CTV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**(2):335-40.
238. Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tesser RJ, McShan DL, Fraass BA, Lichter AS. Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;**16**(1):193-200.
239. Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, McLaughlin PW, et al. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**38**(2):311-7.
240. Pollack A, Zagars GK, Kavadi VS. Prostate specific antigen doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 1994;**74**(2):670-8.
241. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**(5):1111-6.
242. Corn BW, Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Lee WR, Coia LR. Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**32**(2):325-30.
243. Price RA, Hanks GE, McNeeley SW, Horwitz EM, Pinover WH. Advantages of using noncoplanar vs. axial beam arrangements when treating prostate cancer with intensity-modulated radiation therapy and the step-and-shoot delivery method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**(1):236-43.
244. Michalski J, Winter K, Purdy JA. Update of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**(3 (Supplement 1)):228.
245. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA. Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**47**(3):629-37.
246. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**(9149):267-72.
247. Damen EM, Brugmans MJ, van der Horst A, et al. Planning, computer optimization, and dosimetric verification of a segmented irradiation technique for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**49**(4):1183-95.
248. Bos LJ, Damen EM, de Boer RW, et al. Reduction of rectal dose by integration of the boost in the large-field treatment plan for prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**52**(1):254-65.
249. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**43**(4):727-34.
250. Papatheodorou S. Mise en oeuvre de la modulation d'intensité par collimation dynamique en vue d'une utilisation clinique en radiothérapie. *Physique radiologique et médicale*, 2000.
251. Boyer AL, Yu CX. Intensity-modulated radiation therapy with dynamic multileaf collimators. *Semin Radiat Oncol* 1999;**9**(1):48-59.
252. Vieilleigne L, Berre F, Lefkopoulos D, et al. [Intensity modulation by inverse planning: preliminary results]. *Cancer Radiother* 1999;**3**(4):325-32.

253. De Neve W, Claus F, Van Houtte P, Derycke S, De Wagter C. [Intensity modulated radiotherapy with dynamic multileaf collimator. Technique and clinical experience]. *Cancer Radiother* 1999;**3**(5):378-92.
254. Rosenwald JC, Papatheodorou S, Gaboriaud G, Pontvert D. [Intensity modulation : how and why?]. *Cancer Radiother* 1999;**3**(Suppl 1):150-159.
255. Goitein M. The inverse problem. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;**18**(2):489-91.
256. Lefkopoulos D, Vieilleveigne L, Grandjean P, Berre F, Dejean C. [Inverse planning in intensity modulated radiation therapy]. *Cancer Radiother* 1999;**3**(Suppl 1):160-70.
257. Fraass BA, Kessler ML, McShan DL, et al. Optimization and clinical use of multisegment intensity-modulated radiation therapy for high-dose conformal therapy. *Semin Radiat Oncol* 1999;**9**(1):60-77.
258. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Br J Radiol* 2000;**73**(869):459-69.
259. Teh BS, Woo SY, Butler EB. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. *Oncologist* 1999;**4**(6):433-42.
260. Laughlin JS, Mohan R, Kutcher GJ. Choice of optimum megavoltage for accelerators for photon beam treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;**12**(9):1551-7.
261. Sternick ES, Bleier AR, Carol MP. Intensity modulated radiation therapy : What photon energy is best? (Abstr.). Proceedings of the International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR), XIIth Annual Meeting, Salt Lake City, UT. Madison, WI: Medical Physics Publishing, 1997: 418-419.
262. Soderstrom S, Eklof A, Brahme A. Aspects on the optimal photon beam energy for radiation therapy. *Acta Oncol* 1999;**38**(2):179-87.
263. Pirzkall A, Carol MP, Pickett B, Xia P, Roach M, 3rd, Verhey LJ. The effect of beam energy and number of fields on photon-based IMRT for deep-seated targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**(2):434-42.
264. Stein J, Mohan R, Wang XH, et al. Number and orientations of beams in intensity-modulated radiation treatments. *Med Phys* 1997;**24**(2):149-60.
265. Soderstrom S, Brahme A. Which is the most suitable number of photon beam portals in coplanar radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(1):151-9.
266. Oh CE, Antes K, Darby M, Song S, Starkschall G. Comparison of 2D conventional, 3D conformal, and intensity-modulated treatment planning techniques for patients with prostate cancer with regard to target-dose homogeneity and dose to critical, uninvolved structures. *Med Dosim* 1999;**24**(4):255-63.
267. Verhey LJ. Comparison of three-dimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy systems. *Semin Radiat Oncol* 1999;**9**(1):78-98.
268. Teh BS, Mai WY, Uhl BM, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**49**(3):705-12.
269. Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, Willoughby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 GY at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**(4):988-93.
270. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Altsman KA, Willoughby TR. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;**53**(4):904-12.
271. D'Souza WD, Thames HD. Is the alpha/beta ratio for prostate cancer low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**(1):1-3.

272. Butler EB, Teh BS, Grant WH, 3rd, et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;**45**(1):21-32.
273. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**46**(1):195-205.
274. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**46**(3):619-30.
275. Knoos T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: radiation conformity index. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**42**(5):1169-76.
276. van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, Elders LH, van der Zee W. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(3):731-6.
277. McGowan DG. The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;**7**(10):1333-9.
278. Ploysongsang SS, Aron BS, Shehata WM. Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? *Urology* 1992;**40**(1):18-26.
279. Kurup P, Kramer TS, Lee MS, Phillips R. External beam irradiation of prostate cancer. Experience in 163 patients. *Cancer* 1984;**53**(1):37-43.
280. Perez CA, Michalski J, Brown KC, Lockett MA. Nonrandomized evaluation of pelvic lymph node irradiation in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;**36**(3):573-84.
281. Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. The role of radiation therapy in stages A2 and B adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;**14**(4):701-9.
282. Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, Oswald MJ. Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer* 1987;**60**(7):1489-99.
283. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;**15**(6):1307-16.
284. Epstein BE, Hanks GE. Radiation Therapy Techniques and Dose Selection in the Treatment of Prostate Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1993;**3**(3):179-186.
285. Roach M, Lu JD, Lawton C, et al. A Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Preliminary Analysis of RTOG 9413. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;**51**(3 suppl 1):3.
286. Batata MA, Hilaris BS, Chu FC, et al. Radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate with pelvic lymph node involvement on lymphadenectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;**6**(2):149-53.
287. Smith JA, Jr., Haynes TH, Middleton RG. Impact of external irradiation on local symptoms and survival free of disease in patients with pelvic lymph node metastasis from adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1984;**131**(4):705-7.
288. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;**15**(Supplément 1):133-134.

289. Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, et al. Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate--analysis of RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;**12**(3):345-51.
290. Katcher J, Kupelian PA, Zippe C, Klein EA, Sohn JW. Indications for excluding the seminal vesicles when treating clinically localized prostatic adenocarcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**37**(4):871-6.
291. Diaz A, Roach M, 3rd, Marquez C, et al. Indications for and the significance of seminal vesicle irradiation during 3D conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**30**(2):323-9.
292. Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF, Jr., Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1995;**13**(2):459-63.
293. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996;**156**(2 Pt 1):450-3.
294. Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**30**(2):279-87.
295. Aref I, Eapen L, Agboola O, Cross P. The relationship between biochemical failure and time to nadir in patients treated with external beam therapy for T1-T3 prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 1998;**48**(2):203-7.
296. Cambeiro M, Azinovic I, Villafranca E, et al. [Effect of PSA nadir and the time to nadir in the disease-free period in localized prostatic carcinoma treated with radical radiation]. *Rev Med Univ Navarra* 2001;**45**(1):20-8.
297. Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS, von Eschenbach AC. Prostate-specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**32**(2):293-306.
298. Zagars GK. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol* 1994;**152**(5 Pt 2):1786-91.
299. Roach M, 3rd. The role of PSA in the radiotherapy of prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1996;**10**(8):1143-53; discussion 1154-61.
300. Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL, Stromberg JS, Frazier RC, Martinez AA. Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer* 1999;**86**(8):1557-66.
301. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay CT, Griffin VD, Holladay DA. Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. *J Urol* 1999;**161**(4):1199-203; discussion 1203-5.
302. Crook JM, Bahadur YA, Bociek RG, Perry GA, Robertson SJ, Esche BA. Radiotherapy for localized prostate carcinoma. The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. *Cancer* 1997;**79**(2):328-36.
303. Mohideen MN, McCall AR, Feinstein J, Sidrys J, Bricker P, Luka S. Factors that influence biochemical failure after radiation therapy for stage T1c prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;**21**(1):6-11.
304. Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsella TJ. Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;**10**(8):1208-17.
305. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. A model of prostatic carcinoma tumor kinetics based on prostate specific antigen levels after radiation therapy. *Cancer* 1991;**68**(2):400-405.

306. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994;**152**(5 Pt 2):1826-30.
307. Lee WR, Hanks GE, Schultheiss TE, Corn BW, Hunt MA. Localized prostate cancer treated by external-beam radiotherapy alone: serum prostate-specific antigen--driven outcome analysis. *J Clin Oncol* 1995;**13**(2):464-9.
308. Hanks GE, Hanlon AL, Hudes G, Lee WR, Suasin W, Schultheiss TE. Patterns-of-failure analysis of patients with high pretreatment prostate-specific antigen levels treated by radiation therapy: the need for improved systemic and locoregional treatment. *J Clin Oncol* 1996;**14**(4):1093-7.
309. Ennis RD, Malyszko BK, Heitjan DF, Rubin MA, O'Toole KM, Schiff PB. Changes in biochemical disease-free survival rates as a result of adoption of the consensus conference definition in patients with clinically localized prostate cancer treated with external-beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;**41**(3):511-7.
310. Rosenzweig KE, Morgan WR, Lytton B, Peschel RE. Prostate specific antigen following radiotherapy for local prostate cancer. *J Urol* 1995;**153**(5):1561-4.
311. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;**17**(4):1155.
312. Hanks GE, Diamond JJ, Krall JM, Martz KL, Kramer S. A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;**13**(4):499-505.
313. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**(4):935-9.
314. Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;**15**(6):1299-305.
315. Sagerman RH, Chun HC, King GA, Chung CT, Dalal PS. External beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Cancer* 1989;**63**(12):2468-74.
316. Hanks GE, Asbell S, Krall JM, et al. Outcome for lymph node dissection negative T-1b, T-2 (A-2,B) prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;**21**(4):1099-103.
317. Duncan W, Warde P, Catton CN, et al. Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;**26**(2):203-10.
318. Lee RJ, Sause WT. Surgically staged patients with prostatic carcinoma treated with definitive radiotherapy: fifteen-year results. *Urology* 1994;**43**(5):640-4.
319. Mazon JJ, Haddad E. Adénocarcinomes prostatiques localisés: résultats de la radiothérapie. *Bull Cancer/Radiother* 1993;**80**:193-202.
320. Bagshaw MA. Potential for radiotherapy alone in prostatic cancer. *Cancer* 1985;**55**(9 Suppl):2079-85.
321. Allain YM, Bolla M, Brune D, et al. Cancer de la prostate. Résultats de la radiothérapie dans les centres de cancérologie. *J Eur Radiother* 1986;**8**:177-188.
322. Perez AA, Pilepich MV, Zivnuska F. Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;**12**(4):523-31.
323. Kaplan ID, Prestidge BR, Bagshaw MA, Cox RS. The importance of local control in the treatment of prostatic cancer. *J Urol* 1992;**147**(3 Pt 2):917-21.
324. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995;**154**(6):2144-8.

325. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, Asbell SO, Pilepich MV, Owen JB. Patterns of Care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**28**(1):39-45.
326. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prostate cancer and radiation therapy--the message conveyed by serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**33**(1):23-35.
327. Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU. The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**32**(2):287-92.
328. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, et al. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *Jama* 1999;**281**(17):1598-604.
329. Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Lockett MA. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;**28**(4):811-9.
330. Pilepich MV, Perez CA, Walz BJ, Zivnuska FR. Complications of definitive radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;**7**(10):1341-8.
331. Lawton CA, Cox JD, Glisch C, Murray KJ, Byhardt RW, Wilson JF. Is long-term survival possible with external beam irradiation for stage D1 adenocarcinoma of the prostate? *Cancer* 1992;**69**(11):2761-6.
332. Shipley WU, Prout GR, Jr., Coachman NM, et al. Radiation therapy for localized prostate carcinoma: experience at the Massachusetts General Hospital (1973-1981). *NCI Monogr* 1988(7):67-73.
333. Greskovich FJ, Zagars GK, Sherman NE, Johnson DE. Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 1991;**146**(3):798-802.
334. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Watt WH, Tynan A. Bowel complications after radiotherapy for carcinoma of the prostate: the volume effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;**18**(2):315-20.
335. Gibbons RP, Mason JT, Correa RJ, Jr., et al. Carcinoma of the prostate: local control with external beam radiation therapy. *J Urol* 1979;**121**(3):310-2.
336. Ray GR, Cassady JR, Bagshaw MA. Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. A report on 15 years of experience. *Radiology* 1973;**106**(2):407-18.
337. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, Babayan RK, Krane RJ. Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *Jama* 1984;**251**(7):903-10.
338. van Heeringen C, De Schryver A, Verbeek E. Sexual function disorders after local radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 1988;**13**(1):47-52.
339. Mittal B. A study of penile circulation before and after radiation in patients with prostate cancer and its effect on impotence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;**11**(6):1121-5.
340. Rhamy RK, Wilson SK, Caldwell WL. Biopsy-proved tumor following definitive irradiation for resectable carcinoma of the prostate. *J Urol* 1972;**107**(4):627-30.
341. Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Epstein B. Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;**31**(1):25-9.
342. Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, Epstein BE. Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;**24**(3):485-8.
343. Tait DM, Nahum AE, Meyer LC, et al. Acute toxicity in pelvic radiotherapy; a randomised trial of conformal versus conventional treatment. *Radiother Oncol* 1997;**42**(2):121-36.

344. Lim AJ, Brandon AH, Fiedler J, et al. Quality of life: radical prostatectomy versus radiation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1995;**154**(4):1420-5.
345. Kupelian PA, Mohan DS, Lyons J, Klein EA, Reddy CA. Higher than standard radiation doses ($>$ or $=72$ Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**46**(3):567-74.
346. Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2000;**55**(1):85-90.
347. Pollack A, Zagars GK. External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;**39**(5):1011-8.
348. Ryu JK, Winter K, Michalski J, et al. Interim Report of Toxicity from 3D Conformal Radiation Therapy (3DCRT) for Prostate Cancer on 3DOG/RTOG 9406, Level III (79.2 GY). Abstract N° 725. Proceeding from Am Soc Clin Oncol (ASCO) 2001, San Francisco, CA.
349. Crook JM, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology* 1995;**45**(4):624-31; discussion 631-2.
350. Cox JD, W. KR. The lack of pronostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol* 1983;**4**:237-242.
351. ANAES (*Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé*). Cancer non localisé de la prostate, 1997.
352. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sozen S, Gill H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J Urol* 1998;**160**(6 Pt 2):2412-7.

VU

NANCY, le **18 juillet 2002**
Le Président de Thèse

NANCY, le **1^{er} octobre 2002**
Par délégation,

Professeur **P. BEY**

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **04 octobre 2002**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**



Résumé

La radiothérapie appartient à l'arsenal thérapeutique des cancers localisés de la prostate.

La radiothérapie conformationnelle est une adaptation géométrique de la balistique à la forme de la tumeur. L'objectif est de délivrer une dose élevée d'irradiation au volume tumoral en épargnant, au maximum, les tissus sains de proximité. Son utilité a été démontrée en termes de réduction de la toxicité et d'amélioration de la qualité de vie. Par ailleurs, cette innovation technologique autorise l'escalade de dose, dans l'espoir d'améliorer le contrôle local, dont on connaît le rôle essentiel sur la survie. La faisabilité de cette escalade de dose a été favorablement évaluée (pas de majoration des toxicités aiguës et chroniques). Le bénéfice, en termes de contrôle clinique et biologique, semble se confirmer.

L'avènement des Histogrammes Dose-Volume (HDV) permet l'étude de la relation entre la dose reçue par les tissus sains et la survenue de complications. Des recommandations de dose sont progressivement établies pour les organes à risque.

La précision balistique requiert un équipement hautement spécialisé. Elle impose la définition précise des volumes à irradier, ainsi que l'évaluation, la réduction et la prise en compte des incertitudes de repositionnement et de mobilité interne.

Malheureusement, la conformation des isodoses autour du volume cible reste imparfaite. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité a été développée pour permettre la réalisation d'isodoses concaves. Elle améliore la couverture du volume cible. Pour certains, elle améliore l'épargne des tissus sains, autorisant l'espoir d'une réduction de la toxicité.

Nous proposons une comparaison dosimétrique des techniques conventionnelle et conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité, aux doses de 70 et 80 Gy. La supériorité des techniques conformationnelles est établie à dose conventionnelle. En escalade de dose, la modulation d'intensité assure une meilleure couverture du volume cible, tout en respectant les contraintes de dose aux organes à risque.

Nous proposons, également, l'étude rétrospective des résultats préliminaires de l'expérience Nancéenne en radiothérapie conformationnelle dans le traitement curatif du cancer localisé de la prostate. Nous comparons ces résultats à ceux obtenus antérieurement, dans le même centre, par radiothérapie conventionnelle. Nos conclusions vont dans le sens de la littérature. Ainsi, la réduction de taille des champs ne s'accompagne pas d'une réduction de l'efficacité thérapeutique, à doses conventionnelles. Par ailleurs, elle permet l'escalade de dose au delà de 70 Gy, sans majoration des toxicités. Cette augmentation de la dose s'accompagne d'un bénéfice thérapeutique en termes de contrôle clinique et/ou biologique.

Titre en Anglais :

Exclusive radiotherapy in early prostatic adenocarcinoma. Conventional and conformal irradiations.

Thèse: MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2002

Mots clefs:

RADIOThERAPIE CONFORMATIONNELLE, RADIOThERAPIE PAR MODULATION D'INTENSITE, CANCER DE LA PROSTATE

Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex