

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 décembre 2018

Par Yassine Kharraz

Né le 28 avril 1983 à Ariana

Facteurs dosimétriques et cliniques prédictifs de la toxicité urinaire précoce de la radiothérapie externe des cancers de la prostate :
Etude rétrospective chez des patients traités par radiothérapie avec modulation d'intensité et guidée par l'image et évaluation des paramètres dosimétriques au niveau du trigone vésical.

Thèse dirigée par M. le Professeur Pierre CLAVERE

Examineurs :

M. le Professeur Pierre CLAVEREPrésident
M. le Professeur Aurélien DescazeaudJuge
M. le Professeur Jaques MonteilJuge
Mme le Docteur Hélène OrliacJuge

Faculté de médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 décembre 2018

Par Yassine Kharraz

Né le 28 avril 1983 à Ariana

Facteurs dosimétriques et cliniques prédictifs de la toxicité urinaire précoce de la radiothérapie externe des cancers de la prostate :

Etude rétrospective chez des patients traités par radiothérapie avec modulation d'intensité et guidée par l'image et évaluation des paramètres dosimétriques au niveau du trigone vésical.

Thèse dirigée par M. le Professeur Pierre CLAVERE

Examineurs :

M. le Professeur Pierre CLAVEREPrésident
M. le Professeur Aurélien DescazeaudJuge
M. le Professeur Jaques MonteilJuge
Mme le Docteur Hélène OrliacJuge

UNIVERSITE DE LIMOGES-FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

ASSEESSEURS :

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor (CS)

CARDIOLOGIE

ACHARD Jean-Michel

PHYSIOLOGIE

ALAIN Sophie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

ARCHAMBEAUD Françoise (SURNOMBRE
jusqu'au 31-08-2020)

MEDECINE INTERNE

AUBARD Yves (CS)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

AUBRY Karine (CS)

O.R.L.

BEDANE Christophe (CS)

DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

BERTIN Philippe (CS)

THERAPEUTIQUE

BORDESSOULE Dominique (SURNOMBRE
jusqu'au 31-08-2020)

HEMATOLOGIE

CAIRE François (CS)

NEUROCHIRURGIE

CHARISSOUX Jean-Louis

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE

CLAVERE Pierre (CS)

RADIOTHERAPIE

CLEMENT Jean-Pierre (CS)

PSYCHIATRIE D'ADULTES

COGNE Michel (CS)

IMMUNOLOGIE

CORNU Elisabeth

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE

COURATIER Philippe (CS)

NEUROLOGIE

DANTOINE Thierry (en disponibilité jusqu'au 31-12-2018)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien (CS)	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François (CS)	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent (CS)	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud (CS)	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE

MABIT Christian (CS	CHIRURGIE ANATOMIE ORTHOPEDIQUE)
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît (en détachement jusqu'au 04-11-2020)	EPIDEMOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre (CS)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris (CS)	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques (CS)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (SURNOMBRE jusqu'au 31-08-2019)	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel (CS)	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François (CS)	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile (CS)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves (CS)	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (CS)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck (CS)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
VALLEIX Denis (CS)	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain (CS) (faisant fonction de CS en CANCEROLOGIE)	EPIDEMOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe (CS)	REANIMATION
VINCENT François (CS)	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (SURNOMBRE jusqu'au 31-08-2019)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (CS)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël (du 01-09-2018 au 31-08-2019)	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
--	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION

LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31-08-2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2016 au 31-08-2019)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2017 au 31-08-2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-08-2021)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2019
ALDIGIER Jean-Claude	du 01-09-2018 au 31-08-2019
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020
BONNAUD François	du 01-09-2017 au 31-08-2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	du 01-09-2017 au 31-08-2019
DENIS François	du 01-09-2017 au 31-08-2019
GAINANT Alain	du 01-09-2017 au 31-08-2019
MERLE Louis	du 01-09-2017 au 31-08-2019

MOULIES Dominique	du 01-09-2017 au 31-08-2019
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2020
VALLAT Jean-Michel	du 01-09-2017 au 31-08-2019
VIROT Patrice	du 01-09-2018 au 31-08-2019

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER) 31/10/20 1er contrat
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/19 1er contrat
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 31/10/19 2e contrat
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 31/10/20 1er contrat
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE 31/10/20 1er contrat
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/20 1er contrat
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES (fin de fonction au 01/09/19) 2e contrat
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE 31/10/19 fin de fonctions définitive
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/20 1er contrat
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/19 1er contrat
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 02/05/19 2e contrat
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION 31/10/20 1er contrat
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE 31/10/20 1er contrat
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 31/10/20 1er contrat

TALLA Perrine BIOLOGIE CELLULAIRE 06/11/20 1er contrat

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 31/10/20 1er contrat

AUBLANC Mathilde GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/20 1er contrat

AZAÏS Julie MEDECINE INTERNE A 31/10/19 1er contrat

BAUDONNET Romain OPHTALMOLOGIE 31/10/19 2e contrat

BEEHARRY Adil CARDIOLOGIE 31/10/20 1er contrat

BLOSSIER Jean-David CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 31/10/19 2e contrat

BOSETTI Anaïs GERIATRIE ET BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT 16/11/19 1er contrat

BOUSQUET Pauline PEDIATRIE 08/01/19 1er contrat

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine PEDIATRIE 31/10/19 2e contrat

CHRISTOU Niki CHIRURGIE DIGESTIVE (délégation pour mission d'étude pour 1 an) 31/10/19 fin de fonctions définitive

COLOMBIÉ Stéphanie MEDECINE INTERNE A (à compter du 02/05/17) 01/05/19 1er contrat

COMPAGNAT Maxence MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 31/10/19 2e contrat

DARNIS Natacha PEDOPSYCHIATRIE 30/04/19

DE POUILLY-LACHATRE Anaïs RHUMATOLOGIE (à compter du 02/05/17) 01/05/19 1er contrat

DIDOT Valérian CARDIOLOGIE 31/10/19 1er contrat

EL OUAFI Zhour NEPHROLOGIE 31/10/20 1er contrat

EVRARD Bruno REANIMATION 31/10/19 1er contrat

FAURE Bertrand PSYCHIATRIE d'ADULTES 31/10/19 1er contrat

FAYEMENDY Charlotte GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/19 1er contrat

FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie) 31/10/20 1er contrat
GHANEM Khaled	ORL 31/10/20 1er contrat
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE 31/10/20 1er contrat
GOUDELIN Marine	REANIMATION 31/10/19 1er contrat
GUTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES 31/10/20 1er contrat
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 31/10/19 1er contrat
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRIE d'ADULTES 31/10/19 1er contrat
LACOSTE Marie	MEDECINE INTERNE 31/10/19 1er contrat
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE 01/09/19 fin de fonctions définitive
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE 31/10/19 1er contrat
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/20 1er contrat
LEHMANN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE 31/10/19 1er contrat
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE 31/10/19 2e contrat
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE 31/10/19 2e contrat
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE 31/10/20 1er contrat
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE 31/10/20 1er contrat
ORLIAC Hélène	RADIOTHERAPIE 30/04/20 1er contrat
ORSONI Xavier	UROLOGIE 31/10/20 1er contrat
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B 31/10/20 1er contrat
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE 31/10/19 1er contrat
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE 31/10/20 1er contrat

Remerciements

A NOTRE MAITRE, DIRECTEUR DE THESE ET PRESIDENT DU JURY

Au Professeur Pierre CLAVERE

Professeur des Universités de Radiothérapie, Praticien Hospitalier

Chef de service de Radiothérapie, CHU de Limoges

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

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

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur Aurélien DESCAZEAUD

Professeur des Universités d'Urologie, Praticien Hospitalier

Chef de service d'Urologie, CHU de Limoges

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur Jacques MONTEIL

Professeur des Universités de Biophysique et Médecine Nucléaire, Praticien Hospitalier

Chef de service de Médecine Nucléaire, CHU de Limoges

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A NOTRE JUGE

Au Docteur Hélène Orliac

Oncologue-Radiothérapeute, Chef de Clinique

Je suis très honoré que tu aies accepté de juger mon travail.

A Notre Maitre le Professeur Nicole Tubiana-Mathieu,

Au Dr Valérie Ganansia-Leymarie,

A mes parents,

A ma sœur et mon frère,

A l'équipe de radiothérapie de Limoges,

A l'équipe de cancérologie de Limoges,

A l'équipe de radiothérapie de Brive,

A Sophie Leobon,

A tous mes anciens co-internes à Limoges et à Brive,

A tous mes amis.

Table des matières

1	INTRODUCTION	20
2	Généralités sur le cancer de la prostate	21
2.1	Epidémiologie	21
2.2	Anatomie	22
2.2.1	La prostate	22
2.2.2	L'urètre prostatique	22
2.2.3	Les vésicules séminales	23
2.2.4	La vessie	23
2.3	Anatomopathologie	24
2.3.1	L'adénocarcinome classique	24
2.3.2	Les autres formes d'adénocarcinome prostatique	25
2.3.3	Les autres carcinomes prostatiques	25
2.3.4	Tumeurs primitives non épithéliales : sarcomes	25
2.4	Classification TNM du cancer de la prostate	25
2.4.1	Tumeur primitive	25
2.4.2	Ganglions régionaux	26
2.4.3	Métastases	26
2.5	Score de Gleason et stratification des groupes à risques	27
2.5.1	Score de Gleason	27
2.5.2	Stratification des groupes à risques	29
2.5.2.1	Classification D'amico	29
2.5.2.2	La stratification de risque proposée par le NCCN	30
3	Recommandations du NCCN pour le traitement du cancer de la prostate	31
3.1	Selon le groupe à risque	31
3.1.1	Très bas risque	31
3.1.2	Bas risque	31
3.1.3	Risque intermédiaire	31
3.1.4	Groupe à haut risque	32
3.1.5	Groupe à très haut risque	32
3.1.6	Pour tous les groupes à risques :	33
3.2	Recommandations pour la radiothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate	33
3.2.1	Radiothérapie externe	33

3.2.2	Curiethérapie	33
3.2.2.1	Curiethérapie à bas débit	33
3.2.2.2	Curiethérapie à haut débit de dose (HDR)	34
3.2.3	Protonthérapie	34
4	Radiothérapie externe : évolution technique et intérêt clinique dans le traitement du cancer de la prostate	35
4.1	Radiothérapie conformationnelle	35
4.1.1	Les différentes étapes pour la réalisation d'une RTC3D	35
4.1.1.1	Positionnement et immobilisation	35
4.1.1.2	Acquisition des images et des données	36
4.1.1.3	Définition des volumes cibles	36
4.1.1.4	La définition des organes à risque	37
4.1.1.5	La planification du traitement et la réalisation d'une dosimétrie	37
4.1.1.6	Le contrôle et la réalisation du traitement	39
4.1.2	Essais cliniques	39
4.1.2.1	Essais comparants radiothérapie conformationnelle 3D et radiothérapie 2D	39
4.1.2.2	Essais randomisés d'escalade de dose	40
4.2	RCMI dans le traitement du cancer de la prostate	42
4.2.1	Evolutions théoriques et techniques dans le traitement par RCMI	42
4.2.1.1	Naissance théorique	42
4.2.1.2	Planification inverse	44
4.2.1.3	Collimateurs multilames (MLC)	45
4.2.1.3.1	RCMI avec MLC en mode dynamique	45
4.2.1.3.2	RCMI avec MLC en mode step and shoot	46
4.2.1.4	ICRU 83	46
4.2.2	Essais cliniques sur la RCMI dans le traitement du cancer de la prostate	47
4.3	Protonthérapie	49
4.3.1	Bases physique et dosimétrie	49
4.3.2	Protonthérapie dans le traitement du cancer de la prostate	50
4.3.2.1	Traitement du cancer de la prostate par protonthérapie seule	51
4.3.2.2	Escalade de dose grâce à la protonthérapie	52
5	TOXICITE DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE	55
5.1	Toxicité rectale	55
5.1.1	La toxicité aiguë	55
5.1.2	La toxicité chronique	55
5.1.3	Relation dose-volume toxicité	55
5.1.4	Propositions de contraintes de doses	56

5.1.5	Facteurs cliniques et toxicité rectale	57
5.2	Dysfonctionnement érectile et bulbe pénien	57
5.3	Tête du fémur	58
5.4	La Toxicité urinaire : éléments de physiopathologie des lésions liées à l'irradiation.	58
6	ETUDE RETROSPECTIVE	68
6.1	Introduction	68
6.2	Matériels et méthode	69
6.2.1	Patients	69
6.2.2	Données cliniques	69
6.2.3	Traitements	70
6.2.3.1	Hormonothérapie	70
6.2.3.2	Radiothérapie	70
6.2.4	Analyse des histogrammes dose volumes	71
6.2.5	Statistiques	72
6.3	Résultats	72
6.3.1	Population	72
6.3.2	Traitements	74
6.3.2.1	Hormonothérapie	74
6.3.2.2	Prescription de la radiothérapie	74
6.3.3	Toxicité aiguë de la radiothérapie	75
6.3.4	Paramètres dosimétriques de la vessie et toxicité urinaire aiguë	76
6.3.4.1	Le Volume Vessie (organe plein)	76
6.3.4.1.1	HDVs en absolu	77
6.3.4.1.2	HDVs en relatif	78
6.3.4.2	Le Volume Paroi de la Vessie	79
6.3.4.2.1	HDVs en absolu	80
6.3.4.2.2	HDVs en relatif	81
6.3.5	Paramètres dosimétriques du trigone vésical et toxicité urinaire aiguë	82
6.3.5.1	Le Volume Paroi Trigone (volume anatomique)	82
6.3.5.1.1	HDVs en absolu	83
6.3.5.1.2	HDVs en relatif	84
6.3.5.2	Le Volume Trigone (volume avec extension)	85
6.3.5.2.1	HDVs en absolu	85
6.3.5.2.2	HDVs en relatif	86
6.3.6	Volume Trigone moins PTV	87
6.4	Discussion	89

6.4.1	Quelques études décrivant la toxicité urinaire aiguë-----	89
6.4.2	Toxicité urinaire aiguë dans notre étude-----	92
6.4.3	Association entre facteurs cliniques et toxicité urinaire aiguë -----	93
6.4.4	Association entre les données dose-volumes de la vessie et la toxicité : -----	93
6.4.4.1	Effet volume -----	93
6.4.4.2	Les données des HDVs pour la vessie -----	94
6.4.5	Données sur le trigone -----	95
6.4.5.1	Données dose-volume toxicité-----	95
6.4.5.2	Les données physiologiques et anatomiques du trigone qui pourraient légitimer de le considérer comme un organe à risque à part dans la toxicité urinaire.-----	96
6.4.5.3	La mobilité vésicale un obstacle dans l'étude de la relation dose-volume-toxicité et mobilité relativement réduite du trigone. -----	97
6.4.6	Intérêt de cette étude et application possible des résultats -----	98
	CONCLUSION -----	100
	Bibliographie -----	101
	ANNEXES -----	111
	Liste des abréviations : -----	130
	Serment d'Hippocrate -----	132

1 INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique, c'est le premier cancer en incidence et la troisième cause de mortalité chez l'homme.

Cette maladie est hétérogène avec un pronostic très variable.

L'amélioration de la prise en charge du cancer de la prostate nécessite une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de cette maladie et une amélioration de la thérapie notamment de la radiothérapie, un des traitements standards du cancer de la prostate localisé.

L'évolution de la radiothérapie poursuit deux objectifs : une amélioration du contrôle de la maladie et une diminution ou une limitation des effets secondaires.

L'avènement de nouvelles techniques en radiothérapie (radiothérapie conformationnelle 3D, RCMI, radiothérapie stéréotaxique, tomothérapie, IGRT, Protonthérapie conformationnelle 3D) a permis une augmentation de la dose dans l'optique d'améliorer le contrôle local, avec des résultats positifs sur la récurrence biologique et clinique.

Les toxicités au niveau rectal sont restées rares après escalade de dose grâce à la possibilité d'épargne du tissu sain apportée par la technique et une meilleure compréhension des relations dose-volume toxicité pour cet organe à risque. Cependant pour les toxicités urinaires les résultats sont beaucoup plus mitigés avec une tendance à l'augmentation lors de l'escalade de dose, malgré tous ces progrès techniques, pour plusieurs raisons. On peut dire que la moins bonne compréhension des relations doses-volume toxicité pour la vessie est un facteur limitant pour une épargne pertinente de cet organe.

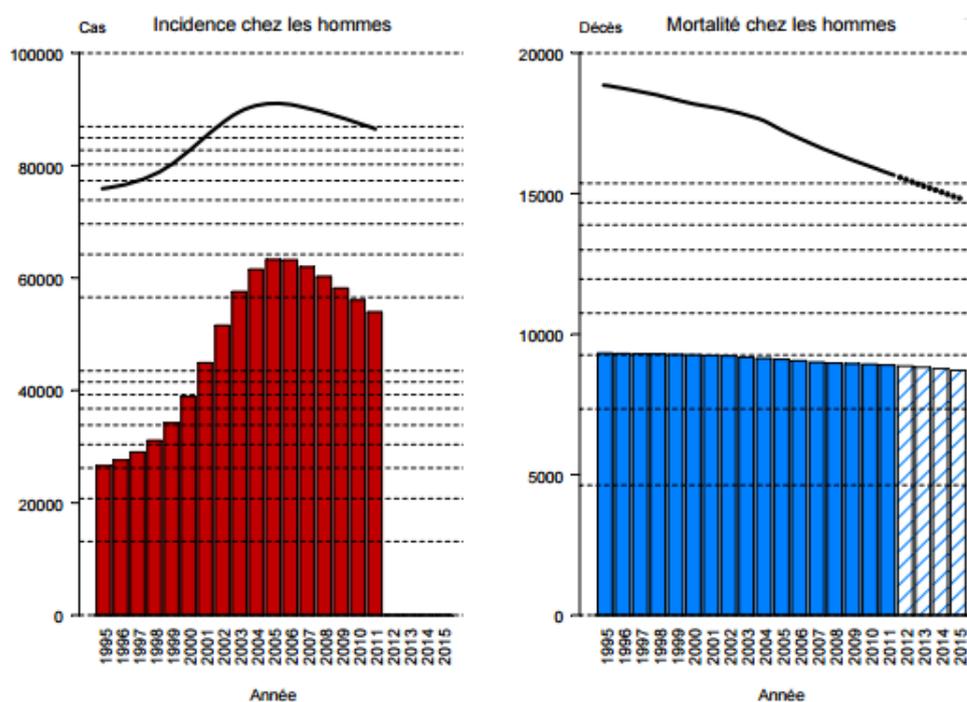
On réalise une étude sur la toxicité urinaire aiguë lors du traitement du cancer localisé de la prostate par RCMI et on se propose d'étudier en particulier les relations entre les doses reçues au niveau d'une zone anatomique de la vessie à savoir le trigone vésical et cette toxicité urinaire aiguë.

2 Généralités sur le cancer de la prostate

2.1 Épidémiologie

L'institut national de veille sanitaire a publié un rapport sur la projection de l'incidence et de la mortalité des cancers en France métropolitaine en 2015(1). Les projections sont issues d'une modélisation statistique à partir des données d'incidence collectées par les registres des cancers du réseau FRANCIM et des données de mortalité fournies par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale sur la période 1975-2011. L'évolution de l'incidence du cancer de la prostate à court terme s'accompagne d'une grande incertitude, ce qui explique sa non-publication dans la conclusion. La mortalité estimée en 2015 était de 8713 décès, le scénario retenu était la prolongation de la tendance récente du risque.

Le graphique ci-dessous présente l'évolution de l'incidence du cancer de la prostate entre 1995 et 2011 et de la mortalité pendant la même période et sa projection jusqu'en 2015(source InVS)



En 2011, dernière année observée, l'incidence était de 53913 et la mortalité de 8893.

L'incidence du Cancer de la prostate a connu une phase d'augmentation rapide jusqu'à 2005 puis une diminution rapide entre 2006 et 2011. Le dépistage par dosage du PSA explique en grande partie ces évolutions. Dans un premier temps l'adoption et la généralisation de son utilisation conduit à une augmentation des cancers incidents. Dans un deuxième temps suite à la détection d'une partie importante des cancers prévalents et peut être la tendance à la prudence des médecins et des patients par rapport au risque de sur-diagnostic et sur-traitement on a observé une baisse. Cela rend la prédiction de l'incidence à court terme très incertaine puisque la baisse semble s'atténuer et l'évaluation des changements des comportements difficile.

Cependant on pourrait avancer une fourchette entre 46856 cas (si la baisse continue au même rythme) et 58863 cas (si on applique la même incidence qu'en 2011).

Le cancer de la prostate est donc un problème de santé publique majeur puisque c'est le cancer le plus fréquent et semble être la troisième cause de mortalité chez les hommes.

2.2 Anatomie

2.2.1 La prostate

La prostate a la forme d'un cône inversé (une châtaigne) située entre la vessie et le plancher pelvien.

Sa base en haut est en contact avec la vessie. L'apex en bas est au-dessus du fascia supérieur du diaphragme uro-génital. La face antérieure est derrière le pubis et la lame pré-prostatique. La face postérieure est en contact avec l'aponévrose prostato-péritonéale et en avant du rectum. Ses faces latérales sont contre le releveur de l'anus et les aponévroses latérales.

L'anatomie intrinsèque est décrite notamment par la conception zonale qui divise la prostate en cinq zones : une zone centrale, une zone périphérique, une zone transitionnelle, une zone glandulaire péri-urétrale et une zone fibro-musculaire antérieure.

2.2.2 L'urètre prostatique

L'urètre prostatique est soulevé au niveau de sa face postérieure par le veru montanum qui le divise en urètre proximal et distal. L'urticule prostatique est sur la ligne médiane, les canaux éjaculateurs s'abouchent latéralement.

Le sphincter interne lisse sus-montanal autour de l'urètre prostatique, le sphincter externe strié est péri-urétral au niveau de l'apex prostatique.

2.2.3 Les vésicules séminales

Elles sont situées au-dessus et en arrière de la prostate et du col vésical, en avant du rectum et sont recouvertes par le feuillet antérieur du fascia de Denonvilliers. Elles convergent et donnent les canaux éjaculateurs au centre de la prostate.

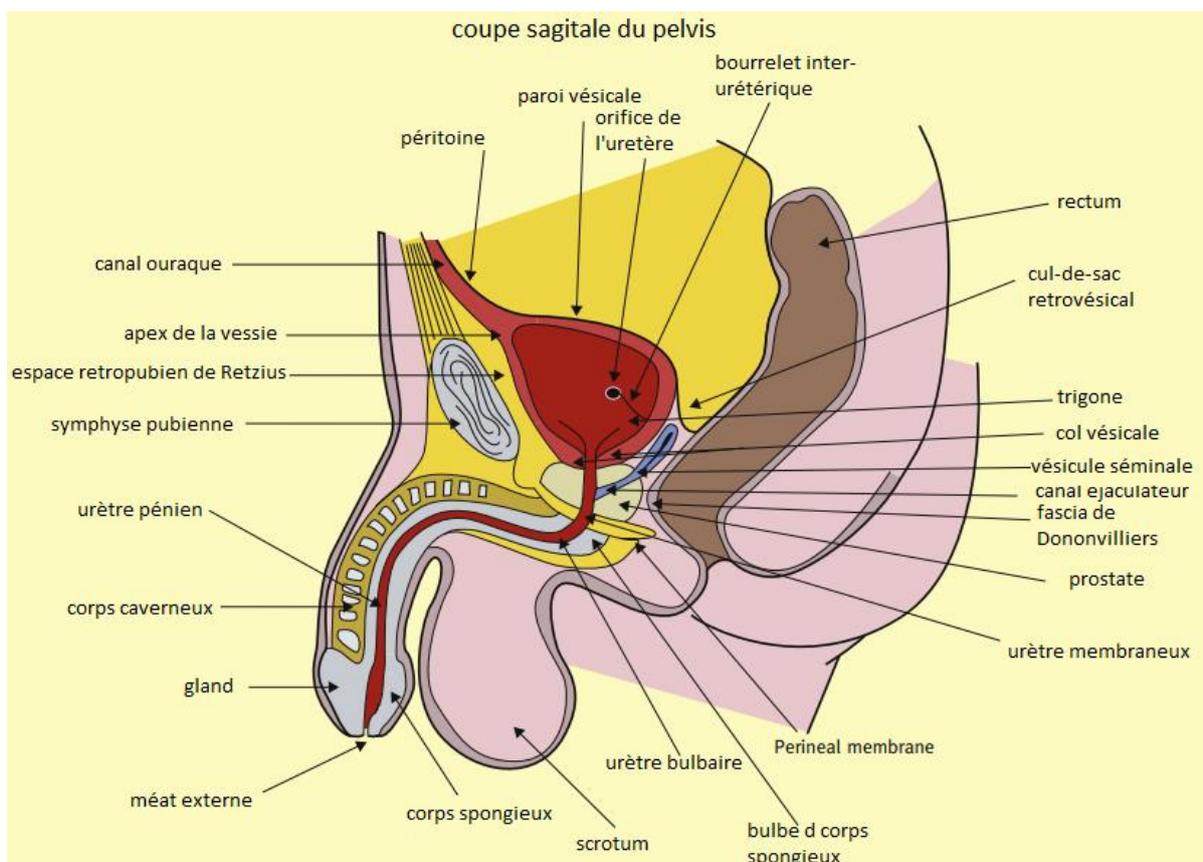
2.2.4 La vessie

La vessie est un organe creux musculo-membraneux situé dans la partie médio- antérieure du pelvis, en rétro-pubien et extra-péritonéal. En forme de pyramide (tétraèdre), elle présente un apex, une base, une face supérieure et deux faces inféro-latérales.

Antérieurement, l'apex pointe vers la symphyse pubienne, se lie à l'ombilic par le canal ouraque et les deux ligaments ombilicaux. Plus bas se situe l'espace pré-vésical (ou Retzius).

En haut, la face supérieure couverte de péritoine est en rapport avec l'intestin grêle et le colon sigmoïde. Elle prend la forme d'un dôme lorsqu'elle se remplit. Les faces inféro-latérales sont en rapport avec l'espace pré-vésical en avant, les muscles obturateurs internes et le releveur de l'anus en arrière et en bas. Ces deux faces cheminent en bas vers le col vésical. Postérieurement, seule la partie supérieure est péritonisée.

Le trigone vésical forme la face basale entre les deux uretères et l'urètre. Il est en avant du fascia recto-vésical, la prostate, les vésicules séminales et le rectum. C'est la région la moins mobile de la vessie.



2.3 Anatomopathologie

Il s'agit presque toujours d'un adénocarcinome développé aux dépens des acini, les autres formes sont rares, de l'ordre de 3 %.

2.3.1 L'adénocarcinome classique

L'analyse histologique est basée sur 3 critères :

- L'anaplasie ou atypie nucléaire : les noyaux sont en général plus volumineux que ceux des cellules normales ou bénignes. La présence d'un grand nucléole reste le critère de malignité. Les mitoses sont plutôt rares, sauf dans les formes très agressives.
- L'invasion du stroma (avec disparition des cellules basales des acini), et/ou l'invasion des filets nerveux au voisinage des acini. Deux paramètres vont intervenir : le siège tumoral et le volume tumoral. L'adénocarcinome de la prostate se développe plus facilement dans la zone périphérique de la prostate où le stroma est moins dense (au contraire de la zone transitionnelle ou antérieure), et où la capsule est fragilisée par la

traversée des pédicules vasculo-nerveux à la base et l'apex de la prostate.

- L'architecture : la disposition radiale autour de l'urètre disparaît dans l'adénocarcinome de la prostate, et des remaniements architecturaux permettent de différencier les adénocarcinomes à petits acini, les adénocarcinomes à grands acini, les adénocarcinomes cribriformes et les adénocarcinomes solides ou trabéculaires

2.3.2 Les autres formes d'adénocarcinome prostatique

D'autres formes d'adénocarcinome ont été décrites dont l'adénocarcinome à différenciation neuro- endocrine, l'adénocarcinome mucineux et l'adénocarcinome ductulaire.

2.3.3 Les autres carcinomes prostatiques

Parmi les autres carcinomes prostatiques, on distingue l'adénocarcinome à cellules transitionnelles et le carcinome à petites cellules ; ces formes très rares sont rapidement métastatiques.

2.3.4 Tumeurs primitives non épithéliales : sarcomes

Les tumeurs primitives non épithéliales sont essentiellement des sarcomes comme le rhabdomyosarcome (embryonnaire, alvéolaire, ou pléïomorphe) et le léïomyosarcome.

2.4 Classification TNM du cancer de la prostate

2.4.1 Tumeur primitive

TX : tumeur primitive non évaluée

T0 : tumeur primitive non retrouvée

T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal, ni visible en imagerie

T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5

T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason \geq 7 ou présence de grade 4 ou 5

T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA

T2 : tumeur limitée à la prostate (notamment atteinte de l'apex et de la capsule sans la dépasser)

T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins

T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes

T2c : tumeur atteignant les 2 lobes

T3 : extension au-delà de la capsule

T3a : extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale

T3b : extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale

T4 : tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

2.4.2 Ganglions régionaux

Nx : ganglions régionaux non évalués

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteinte ganglionnaire régionale

2.4.3 Métastases

Mx : métastases à distance non évaluées

M0 : absence de métastase à distance

M1 : métastases à distance

M1a : atteinte des ganglions non régionaux

M1b : atteinte osseuse

M1c : autres sites avec ou sans atteinte osseuse

2.5 Score de Gleason et stratification des groupes à risques

2.5.1 Score de Gleason

Donald Gleason a créé en 1966(2) un système de gradation du cancer de la prostate . Il se base sur une description architecturale de l'aspect tumoral en 5 grades : de 1 bien différencié ressemblant à la glande prostatique à 5 très peu différencié. Partant du fait de l'existence de plusieurs populations, il construit un score en faisant la somme des deux aspects les plus représentés. Plusieurs modifications ont été réalisées dans les années 70 et le score de Gleason s'est imposé comme le score histopronostic du cancer de la prostate (3) (4).

Une modification importante de ce score est faite par l'International Society of Urological Pathology (ISUP) en 2005 (5) qui recommande notamment la disparition des grades 1 et 2 et d'ignorer les bas grades lorsqu'ils sont présents en très petites quantités dans les biopsies, et de considérer les formes gloméroïdes, cribriformes et mal formées comme grade 4 dans la plus part des cas.

Plusieurs études ont investigué la pertinence clinique du nouveau score.

Umera et al trouvent que le score de Gleason établi sur biopsie selon les recommandations de l'ISUP 2005 est associé significativement à la survie sans récurrence biochimique après prostatectomie radicale(6). Etabli sur pièce de prostatectomie et lorsqu'il est subdivisé en groupes à risque (6 vs 7 vs >7) Tsivian et al montrent qu'il est plus performant que l'ancienne classification pour prédire la récurrence biochimique(7).

La stratification en groupe à risque la plus utilisée en radiothérapie est la classification D'amico. Elle prend en compte le PSA avant intervention, le stade TNM et intègre le score de Gleason avec 3 paliers 6 vs 7 vs 8 à 10 respectivement pour les groupes à bas risque, risque intermédiaire et haut risque(8).

Plusieurs études suggèrent que le score de Gleason, établi sur biopsie, est le facteur prédictif le plus influent pour la récurrence biochimique, les métastases et la mortalité spécifique après curiethérapie. Taira et al décrivent la survie sans métastases et la survie spécifique à 12 ans selon le groupe à risque. L'étude comprenait une cohorte de 1840 patients traités par curiethérapie interstitielle (+RT externe 49% et/ou HT 36,4% des patients). Ils retrouvent dans l'analyse multivariée que l'année de traitement et le score de Gleason ($p < 0.001$ et $RR = 2.635$)

étaient associés à la survie sans métastase et que le score de Gleason était associé à la survie spécifique ($p < 0.001$ et $RR = 2.698$) (9). Dans une autre étude de cohorte de curiethérapie, la survie spécifique à 10 ans était impactée par le score de Gleason où elle était respectivement de 98%, 91% et 92% pour les score de Gleason de 6, 7 et 8 à 10 (10).

Dans une étude sur les résultats à 10 ans d'une radiothérapie externe par RCMI à 81 Gy chez 170 patients, la survie sans récurrence biochimique était de 81% 78%, 62% et la survie sans métastase de 100%, 94%, 90% respectivement dans les groupes à risque bas, intermédiaire et haut, selon la classification D'amico, mais le score de Gleason seul n'était pas suffisant pour prédire ces variables(11).

Dans une étude réalisée chez 585 patients avec un cancer de la prostate à haut risque ($SG > 7$ ou $PSA > 20$ ou $T \geq T2c$) traités par radiothérapie externe (dose médiane de 78 Gy) et hormonothérapie, les résultats à 10 ans étaient de 50,2% pour la survie sans récurrence biochimique, 71,6% pour la survie sans récurrence métastatique et de 14,2 % pour la mortalité spécifique. Le score de Gleason sur biopsie était le facteur prédictif le plus fort pour la survie sans récurrence biochimique et la survie sans récurrence métastatique et le seul facteur prédictif de la mortalité spécifique(12). Chez 2370 patients traités par chirurgie ou radiothérapie avec ou sans hormonothérapie, Patel et al(13) trouvent que la présence d'un grade 5 minoritaire dans les biopsies de patients avec un score 7(somme des contingents majoritaires comme initialement décrit) aggrave le pronostic (le risque de récurrence biochimique) par rapport à ceux sans grade 5 et rend ce score de Gleason à 7 non significativement différent de celui des scores 8 à 10, ce qui va dans le sens de la classification de 2005.

Cependant une étude publiée par Delahaunt et al(14) rapporte une meilleure prédiction du nadir du PSA par le système initial chez des patients traités par radiothérapie et hormonothérapie. Mais l'utilisation du nadir comme objectif et l'inclusion uniquement de cancers localement avancés peut réduire sa portée.

Les modifications apportées au score de Gleason en 2005 semblent donc le rendre plus pertinent cliniquement avec une meilleure homogénéisation des cancers de score 6, et une meilleure différenciation entre score 7 et les scores supérieurs sur biopsie.

Cependant le groupe à risque intermédiaire et à haut risque semblent rester assez hétérogènes. Zumsteg, Spratt et al ont analysé la survie sans récurrence biochimique, la récurrence métastatique et la mortalité spécifique chez 1024 patients ayant un cancer de la prostate à risque intermédiaire traités par radiothérapie avec ou sans hormonothérapie. Ils montrent qu'avoir un grade primaire à 4 était un facteur indépendant de mauvais pronostic et impactait

la récurrence métastatique (HR=3,26 ; p<0,0001) et la mortalité spécifique (HR=5,23 ; p<0,0001) (15).

Dans le groupe à haut risque la présence d'un grade 5 semble être un des facteurs pronostiques les plus importants et de ce fait un patient avec score 8(4+4) semble avoir un pronostic significativement différent des patients avec un score 9 ou 10(16)(17).

Pierrrazio et al ont publié en 2013 une étude rétrospective sur 7869 patients où ils ont montré que l'appartenance à un des 5 groupes définis par un score de Gleason ≤6, 3+4, 4+3, 8 et 9/10 était un des meilleurs facteurs pronostiques pour prédire la survie sans récurrence biochimique. À 5 ans cette survie était respectivement de 94,6%, 82,7%, 65,1%, 63,1% 34,5% (p<0.001) lorsque les groupes étaient établis sur biopsie et de 96,6%, 88,1%, 69,7%, 63,7%, 34,5% (p<0.001) lorsqu'ils étaient établis après prostatectomie radicale(18).

Une conférence de consensus de l'UIPS a proposé en 2014 un nouveau système de gradation du score de Gleason avec une échelle de I à V(19).

Grade I : score de Gleason 6

Grade II : score de Gleason 3+4

Grade III : score de Gleason 4+3

Grade IV : score de Gleason 8

Grade V : score de Gleason 9-10

Une étude multicentrique, sur 20845 prostatectomies radicales et 16176 biopsies, valide cette démarche et semble montrer une meilleure précision dans la distinction entre les groupes, notamment en ce qui concerne la survie sans récurrence biochimique (20). En plus pour les patients avec un score de Gleason à 6, appartenir à un grade I sur V permet de mieux rendre compte de la maladie qu'un grade 6 sur 10. La distinction entre 4+3 et 3+4, 8 et 9-10 satisfait une différence de pronostic retrouvée dans plusieurs publications.

2.5.2 Stratification des groupes à risques

2.5.2.1 Classification D'amico

Bas risque	Score de Gleason=6 et T≤2a et PSA<10 ng/ml
Risque intermédiaire	Score de Gleason à 7 ou T2b ou PSA entre 10 et 20 ng/ml
Haut risque	Score de Gleason ≥8 ou T2c ou PSA>20

2.5.2.2 La stratification de risque proposée par le NCCN

Très bas risque	T1c et Gleason 6(ou groupe de Gleason1) et PSA<10 et densité des PSA<0,15 ng/ml/ml et ≤ 2 biopsies positives et ≤50% de cancer dans chaque biopsie
Bas risque	≤ T2a et Gleason 6 et PSA<10 ng/ml
Risque intermédiaire favorable	T2b-T2c ou Gleason 7 ou PSA à 10-20 ng/ml
Risque intermédiaire défavorable	Gleason avec un grade primaire à 4 ou ≥50% des biopsies positives ou plusieurs facteurs du risque intermédiaires présents
Haut risque	T3a ou Gleason 8 à 10 ou PSA>20 ng/ml
Très haut risque	≥T3

3 Recommandations du NCCN pour le traitement du cancer de la prostate

3.1 Selon le groupe à risque

3.1.1 Très bas risque

Critères : T1c et Gleason 6 et PSA<10 et densité des PSA<0,15 ng/ml/ml et nombre de biopsies positives≤2 et moins de 50% de cancer dans chaque biopsie.

-Pour les patients avec une espérance de vie inférieure à 10 ans : une simple surveillance.

-Pour les patients avec une espérance de vie entre 10 et 20 ans : une surveillance active (PSA tous les 6 mois et TR une fois par an au plus sauf indication clinique, biopsies pas plus que tous les ans sauf indication clinique, IRM multiparamétrique éventuellement si un cancer antérieur et/ou agressif est suspecté avec une augmentation des PSA et des biopsies négatives).

-Pour les patients avec une espérance de vie supérieure ou égale à 20 ans : une surveillance active ou une radiothérapie ou une curiethérapie ou une prostatectomie radicale (+/- curage ganglionnaire pelvien si risque d'atteinte ganglionnaire >2%).

3.1.2 Bas risque

Critères : ≤ T2a et Score de Gleason 6 et PSA<10 ng/ml.

-Pour les patients avec une espérance de vie inférieure à 10 ans une simple surveillance.

-Pour les patients avec une espérance de vie supérieure ou égale à 10 ans : une surveillance active ou une radiothérapie ou une curiethérapie ou une prostatectomie radicale (+/- curage ganglionnaire pelvien si le risque d'atteinte ganglionnaire >2%).

3.1.3 Risque intermédiaire

Critères : T2b-T2c ou Score de Gleason 7 ou PSA 10-20 ng/ml.

Radiothérapie externe ± hormonothérapie courte (4-6 mois) ± curiethérapie ou une

curiethérapie seule peuvent être proposées pour tous les patients.

Une prostatectomie radicale avec un curage ganglionnaire pelvien si le risque d'atteinte ganglionnaire >2% pour les patients avec une espérance de vie supérieure à 10 ans.

Une simple surveillance peut être proposée aux patients avec une espérance de vie inférieure à 10 ans

Vue l'hétérogénéité de ce groupe le NCCN propose la possibilité de considérer les patients avec plusieurs facteurs de mauvais pronostic comme à haut risque.

Il distingue aussi un sous-groupe intermédiaire favorable pour lequel une surveillance active peut être discutée pour les patients avec une espérance de vie >10 ans (score de Gleason 3+4 et pourcentage de carottes de biopsies positives <50% et un seul des critères de groupe intermédiaire présent)

3.1.4 Groupe à haut risque

Critères : T3a ou score de Gleason 8/groupe IV du grade de Gleason ou score de Gleason 9- 10/groupe V du grade de Gleason ou PSA> 20 ng/ml

Les patients avec plusieurs facteurs de mauvais pronostic peuvent être considérés à très haut risque

Le traitement préférentiel est une radiothérapie externe avec une hormonothérapie longue de 2-3 ans. Six Cycles de chimiothérapie par docetaxel sans prednisone peuvent être réalisés chez des patients adéquats après la radiothérapie tout en continuant l'hormonothérapie longue.

Une autre option est une curiethérapie en plus de la radiothérapie externe avec ou sans hormonothérapie de 2 à 3 ans même si la durée optimale de cette dernière n'est pas claire.

La prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire pelvien reste une option chez le sous-groupe de patients jeunes en très bonne santé qui peuvent probablement en bénéficier.

3.1.5 Groupe à très haut risque

Critères : T3b-T4 ou un grade de Gleason primaire de 5 ou ≥5 carottes de biopsies avec un score de Gleason 8-10 (groupe IV ou V du grade de Gleason).

Radiothérapie externe et hormonothérapie longue (2-3 ans) (recommandation de catégorie1).

Radiothérapie externe, curiethérapie et hormonothérapie longue (2-3 ans).

Prostatectomie radicale et curage ganglionnaire peuvent être discutés chez des patients sélectionnés où il n'y a pas de fixation aux niveaux des organes adjacents.

Hormonothérapie ou surveillance chez les patients non éligibles à un traitement curatif.

3.1.6 Pour tous les groupes à risques :

Après prostatectomie radicale la présence de facteurs de mauvais pronostic à savoir des marges positives, PSA détectable, une invasion des vésicules séminales ou une extension extra- capsulaire, une radiothérapie externe peut être proposée.

3.2 Recommandations pour la radiothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate

3.2.1 Radiothérapie externe

Des doses entre 75,6 et 79,2 Gy en fractionnement conventionnel au niveau de la prostate (\pm les vésicules séminales pour une partie du traitement) sont appropriées pour les patients à bas risque sans irradier les aires ganglionnaires pelviennes.

Des doses jusqu'à 81 Gy améliorent le contrôle biochimique chez les patients à risque intermédiaire et à haut risque, pour lesquels une irradiation des aires ganglionnaires pelviennes peut être envisagée.

Une technique de radiothérapie guidée par l'image permettant une localisation quotidienne de la prostate est recommandée.

Une radiothérapie modérément hypofractionnée (2,4 à 4 Gy en 4 à 6 semaines) associée à de l'IGRT peut être envisagée comme une alternative au fractionnement standard et selon l'indication clinique.

3.2.2 Curiethérapie

3.2.2.1 Curiethérapie à bas débit

La curiethérapie à bas débit en monothérapie est indiquée pour les patients à bas risque et plus sélectivement les patients à risque intermédiaire ayant un volume prostatique bas.

Une dosimétrie doit être réalisée après l'implantation pour vérifier la qualité de cette procédure. Les doses recommandées sont de 145 Gy pour l'iode-125 et 125 Gy pour le palladium-103.

La curiethérapie bas débit peut être associée à la radiothérapie externe (40 à 50 Gy) avec ou sans hormonothérapie pour des patients à risque intermédiaire mais avec une augmentation du risque de complication. Les doses recommandées sont alors de 110 Gy pour l'iode-125 et 90 à 100 Gy pour le palladium-103.

Elle n'est généralement pas une bonne indication en monothérapie chez les patients à haut risque.

Les patients avec un grand ou un très petit volume prostatique, des symptômes urinaires obstructifs, un score IPSS élevé ou un antécédent de résection prostatique ne sont pas de bons candidats à la curiethérapie.

3.2.2.2 Curiothérapie à haut débit de dose (HDR)

La curiethérapie HDR peut être utilisée seule ou en association avec de la radiothérapie externe à la place de la curiethérapie interstitielle.

L'association de la curiethérapie HDR à la radiothérapie externe permet une escalade de dose tout en minimisant la toxicité chez les patients à haut risque et avec un cancer de la prostate localement avancé. L'association d'une hormonothérapie à ce traitement est souvent pratiquée mais son effet reste non clair.

Les schémas de traitements lorsqu'elle est utilisée comme boost sont le plus souvent : 2 fractions de 9,5 à 11,5 Gy, 3 fractions de 5,5 à 7,5 Gy et 4 fractions de 4 à 6 Gy. Lorsqu'elle est utilisée seule c'est souvent en 2 fractions de 13,5 Gy.

3.2.3 Protonthérapie

On considère qu'il n'y a pas de preuve claire qui permet de trancher entre Protonthérapie et RCMI en matière d'efficacité et de toxicité à long terme. De ce fait, elle peut être considérée comme une alternative à la radiothérapie par photon dans des centres ayant le plateau technique et l'expertise physique et clinique nécessaire et avec un fractionnement standard.

4 Radiothérapie externe : évolution technique et intérêt clinique dans le traitement du cancer de la prostate

4.1 Radiothérapie conformationnelle

L'introduction de la radiothérapie conformationnelle 3D a été non seulement une évolution technologique et des processus de planification du traitement, mais un changement radical dans la pratique de la radiothérapie.

La radiothérapie 2D utilise un simulateur conventionnel pour la mise en place de faisceaux en se basant sur des arrangements standardisés appliqués à une classe de patients. La planification 3D du traitement met l'accent sur une simulation virtuelle, avec une approche basée sur l'image pour définir objectivement les volumes tumoraux et les structures à risque pour un patient individualisé.

La publication du rapport ICRU 50(21) puis 62(22) accompagne cette évolution et lui associe une standardisation de la nomenclature et de la façon d'appréhender les problématiques notamment de la définition du volume tumoral, de l'extension microscopique suspectée et des volumes marginaux à prendre pour tenir compte des variations liées au positionnement et aux mouvements des organes et du patient.

Le bénéfice clinique attendu par cette approche pour les patients traités pour un cancer de la prostate est une réduction de la toxicité par diminution de la dose reçue au niveau des organes sains et une amélioration du contrôle tumoral par un meilleur ciblage tumoral mais surtout grâce à la possibilité d'escalade de dose jusque-là limitée par les toxicités.

4.1.1 Les différentes étapes pour la réalisation d'une RTC3D

La réalisation de la radiothérapie externe conformationnelle 3D doit impérativement passer par plusieurs étapes

4.1.1.1 Positionnement et immobilisation

Le patient est mis dans une position qu'il gardera à chaque séance d'irradiation pendant le

traitement. Elle doit de ce fait être fiable, reproductible et la plus confortable possible. Un appui genou bloquant les mouvements des pieds et des chevilles est le dispositif le plus utilisé pour l'irradiation prostatique. Les contentions ne se sont pas imposées pour cette localisation.

A l'aide d'un système de repérage comportant plusieurs lasers, des marqueurs sont mis au niveau de la peau pour permettre la construction d'un système de référence patient.

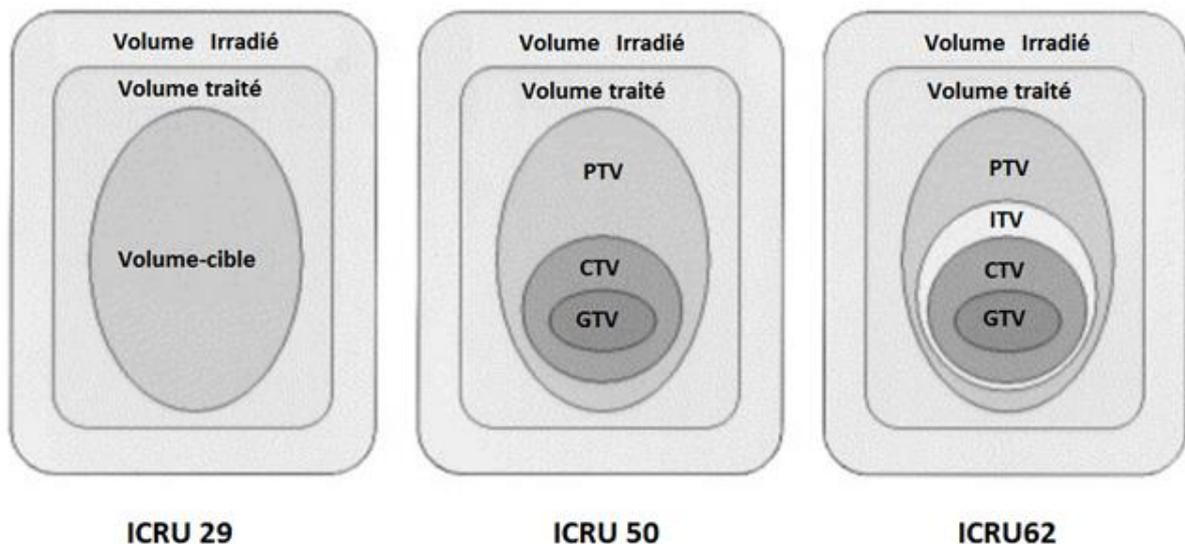
4.1.1.2 Acquisition des images et des données

Une tomodensitométrie est réalisée, et les données sont transférées vers une station de travail et au TPS.

D'autres types d'imagerie comme l'IRM et la tomographie par émission de positons peuvent être intégrés et fusionnés avec la TDM.

4.1.1.3 Définition des volumes cibles

L'ICRU 50(21) (23) (24) recommande la définition de 3 volumes-cibles un GTV, un CTV, et un PTV au lieu d'un seul volume-cible (TV de l'ICRU 29). Deux de ces volumes, le GTV et le CTV, sont des concepts oncologiques anatomo-cliniques définis indépendamment de la technique de traitement. Le PTV est un concept géométrique utilisé pour la planification du traitement et la spécification de la dose.



Le GTV (Gross Tumor Volume) ou volume tumoral macroscopique correspond à l'ensemble des lésions tumorales identifiables ou visibles notamment avec les moyens de l'imagerie.

Le CTV (Clinical Target Volume) ou volume-cible anatomo-clinique : comprend le GTV (s'il

est identifiable) et/ou la maladie tumorale infraclinique avec une probabilité donnée pertinente pour être traitée. C'est un compromis entre la taille possible de l'extension microscopique et la tolérance des tissus sains inclus dans ce volume.

Le PTV (Planning Target Volume) ou volume-cible prévisionnel : il correspond au volume anatomoclinique avec une marge de sécurité pour prendre en compte les incertitudes comme les mouvements des organes, de la tumeur et du patient ou les erreurs de mise en place du patient sur la localisation du CTV.

Le rapport ICRU 62 (22) apporte des précisions supplémentaires sur le PTV en introduisant les concepts de marge interne IM, volume-cible interne ITV, et une marge liée aux incertitudes de mise en place et de l'appareillage SM.

L'ITV inclut le CTV plus la marge interne qui prend en compte les variations de taille de forme et de position du CTV par rapport au référentiel patient.

La SM ou la marge liée aux incertitudes de mise en place et de l'appareillage est liée plutôt au référentiel machine.

En pratique courante de la RTC3D le ITV est rarement délinéé mais il est souvent utilisé dans les articles qui s'intéressent à la mobilité des organes. La SM peut être l'objet d'améliorations techniques comme le système de contention et le contrôle de l'immobilisation et de la mise en place.

4.1.1.4 La définition des organes à risque

Le rapport ICRU 50 définit un organe à risque ou OAR comme un tissu sain dont la sensibilité à la radiation peut influencer significativement la planification du traitement et/ou la dose prescrite. Il introduit aussi 3 classes d'OAR selon la sévérité de la morbidité liée à leurs atteintes.

Le rapport ICRU 62 introduit le concept de PRV ou Volume prévisionnel des organes à risque qui rajoute une marge autour de l'organe à risque de la même façon qu'on rajoute une marge autour du CTV pour obtenir le PTV.

Il introduit aussi la discussion sur la classification des organes à risque en 3 types : des organes à risque en série, en parallèle et mixte.

4.1.1.5 La planification du traitement et la réalisation d'une dosimétrie

Le TPS permet de faire une simulation virtuelle de l'irradiation. En effet grâce aux avancées

de l'informatique tout autant sur le plan matériel que des logiciels, on peut intégrer toutes les données des étapes précédentes et définir les caractéristiques des faisceaux sur ordinateur en usant des options ouvertes par cette simulation en 3D comme les DRR (image radiologique reconstruite) ou les EBV (eye beam view) qui peuvent servir pendant cette étape mais aussi dans le contrôle de la réalisation des traitements.

Une dosimétrie 3D est réalisée par l'équipe de physique en tenant compte des paramètres déjà cités mais aussi des caractéristiques de l'accélérateur linéaire.

Pour la spécification de la dose, le rapport ICRU 50 recommande d'identifier un point référence où la dose peut être déterminée de façon précise et où elle est représentative de la distribution de la dose dans le PTV. Ce point ICRU ne doit donc pas être situé dans une région avec un fort gradient de dose et il doit être dans la région centrale du PTV et le plus souvent au niveau de l'intersection des axes des faisceaux de traitement.

La dose minimum et la dose maximum doivent être rapportées et l'hétérogénéité de la dose dans le PTV doit être entre -5% et +7% de la dose prescrite.

Une redéfinition des points chauds "hot spot" dans le rapport 50 est faite : ce sont les volumes en dehors du PTV qui reçoivent une dose supérieure à 100% de la dose spécifiée au PTV (avec un diamètre >15 mm).

Le rapport ICRU 62 raffine la définition de 2 volumes :

Le volume traité TV est le volume de tissu qui va recevoir (dans le plan de traitement approuvé) au moins une dose qui permet d'aboutir au but thérapeutique (éradication tumorale ou palliatif dans la limite des complications acceptables).

Le volume irradié IV est le volume de tissu qui reçoit une dose considérée comme significative par rapport à la tolérance des tissus sains.

La dosimétrie virtuelle 3D propose une quantité importante d'information concernant la répartition de la dose dans les tissus irradiés. L'interprétation de ces données qui peuvent être représentées par des isodoses dans plusieurs plans transversaux sagittaux ou coronaux peut s'avérer difficile.

Les histogrammes dose-volumes ou HDV condensent cette information (en perdant évidemment une partie de cette information tridimensionnelle particulièrement la localisation

au sein de ce volume) dans un graphique qui résume la distribution de la dose dans un volume d'intérêt (qu'il soit un organe à risque ou un PTV).

Un histogramme dose-volume peut être tracé selon la définition mathématique pour obtenir un histogramme dose volume différentiel. Cependant les histogrammes dose-volumes les plus utilisés sont cumulatifs : en abscisses on représente la dose et en ordonnées le volume ayant reçu au moins cette dose, la plupart du temps le volume est exprimé en pourcentage du volume d'intérêt et on parle d HDV en relatif et parfois le volume est spécifié et on parle d'HDV exprimé en volume absolu.

4.1.1.6 Le contrôle et la réalisation du traitement

Les données du plan de traitement sont transmises aux consoles et à l'accélérateur linéaire. Le patient est installé sur la table de traitement dans la même position que lors de la réalisation de la TDM dosimétrique avec le même système de contention. La position est vérifiée directement visuellement avec les données du système de laser dans un premier temps. Des images portales sont faites et elles sont comparées avec les DRR. Une vérification avec une technique d'IGRT peut préciser encore plus le positionnement du patient puis des mouvements correctifs de la table et/ou une meilleure installation sont réalisés pour aboutir à la plus grande concordance possible entre la planification et la réalisation du traitement.

4.1.2 Essais cliniques

4.1.2.1 Essais comparants radiothérapie conformationnelle 3D et radiothérapie 2D

Quelques essais randomisés ont démontré le bénéfice de la RTC3D dans la diminution des toxicités dans le traitement du cancer de la prostate avec les doses utilisées jusque-là par la RT2D.

Dearnaley et al ont conduit un essai randomisé comparant RTC3D et RTH conventionnel chez 225 patients traités à 64 Gy pour des cancers de la prostate (25). L'utilisation de la RTC3D s'associe à une diminution des rectites radiques et des saignements tardifs (37% vs 56% grade \geq 1 ; $p=0,004$ et 5% vs 15% grade \geq 2 ; $p=0,01$).

Dans une étude randomisée explorant la toxicité aiguë digestive et urinaire pour RTC3D et RTH conventionnelle chez 266 patients traités à 66 Gy, une nette amélioration de la toxicité digestive aiguë est décrite par Koper et al (26). Cette diminution de la toxicité digestive est plutôt liée à l'amélioration de la symptomatologie au niveau anal qu'au niveau rectal ou sigmoïdien et aucune amélioration significative au niveau urinaire n'a été notée

4.1.2.2 Essais randomisés d'escalade de dose

Quatre essais contrôlés randomisés avec radiothérapie conformationnelle (ou au moins pour le boost concernant le premier) ont été conduits dans les années 90 début 2000.

L'essai de L'équipe du *MD Anderson* a randomisée entre 1993 et 1998, 301 patients avec un cancer de la prostate stade T1-T3b pour une irradiation à 70 Gy ou à 78 Gy.

Le traitement a été réalisé par radiothérapie classique sauf pour le boost du groupe traité à 78 Gy. Les résultats à long terme (27) avec un suivi médian de 8,7 ans montrent une amélioration de la survie sans récurrence biochimique ou clinique (78% vs 59% ; $p=0,004$) en faveur du groupe avec une escalade de dose, et reste positif pour la récurrence clinique (7% vs 15% ; $p=0,014$).

Ce bénéfice était plus important pour les patients avec un PSA supérieur à 10ng/ml.

La toxicité gastro-intestinale à 8 ans de grade ≥ 2 était significativement plus importante dans le bras 78 Gy (13% vs 8%) et il n'y avait pas de différence significative pour la toxicité urinaire.

Une analyse ultérieure(28) retrouvait une mortalité spécifique du cancer de la prostate trois fois plus importante dans le groupe traité à 70 Gy, chez les patients de moins de 70 ans.

L'essai d'escalade de dose MRC RT01 a inclus, entre 1998 et 2002, 843 patients avec un cancer de la prostate T1b-T3N0M0 traités par hormonothérapie néoadjuvante et radiothérapie conformationnelle et les a randomisé pour une dose à 64 Gy (dose standard lors de la conception de l'essai) ou à 74 Gy.

L'analyse (29) avec un suivi médian à 10 ans a retrouvé une amélioration de la survie sans récurrence biochimique pour le groupe traité à 74 Gy; avec une survie sans récurrence biochimique à 55% contre 43% et un HR à 0,69 (0,56-0,84 ; $p=0,0003$) sans traduction sur la survie globale.

La toxicité rapportée dans l'analyse à cinq ans(30) a montré une augmentation de la toxicité digestive tardive de grade ≥ 2 selon l'échelle de l'RTOG avec un HR à 1,47 [1,12-1,92].

Le HR de la toxicité urinaire tardive avait une tendance non significative à l'augmentation avec l'échelle RTOG (HR=1,36 [0,90-2,06]) non retrouvée par ailleurs avec les échelles LENT/SOMA et UCLA PCI.

L'étude GETUG 06 a inclus, entre 1999 et 2002, 306 patients avec un cancer de prostate localisé de risque intermédiaire randomisés pour un traitement par radiothérapie conformationnelle à 70 Gy ou avec une escalade de dose à 80 Gy.

Les patients n'avaient pas reçu d'hormonothérapie. La dose moyenne reçue au niveau de la prostate était de 69,5 Gy et de 78,5 Gy (pour respecter les contraintes de dose au niveau du rectum).

Les résultats de l'analyse à cinq ans(31), avec un suivi médian de 61 mois, montrent une amélioration du taux de récurrence biochimique à cinq ans dans le bras 80 Gy 28% contre 39% pour le bras 70 Gy selon la définition de *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* de 1997 et une forte tendance selon la définition de Phoenix 23,5% vs 32% ($p=0,09$) avec un bénéfice plus important chez les patients avec un PSA >15 ng/ml.

La toxicité aiguë, rapportée dans un premier papier, ne montrait pas de différence significative(32).

La toxicité tardive rapportée dans l'analyse à 5 ans montrait une majoration avec l'escalade de dose de la toxicité urinaire de grade ≥ 2 selon l'échelle RTOG soit un taux à 10% contre 17.5% ($p=0,046$) et des résultats similaires avec l'échelle LENT/SOMA, sans différence sur l'échelle de qualité de vie faite chez 103 patients.

La différence de la toxicité digestive tardive, 14% bras 70 Gy 19,5% bras 80 Gy, n'était pas significative.

Un essai néerlandais (33) a inclus, entre 1997 et 2003, 664 patients ayant un cancer de la prostate T1b-T4 randomisés pour une radiothérapie conformationnelle à 68 Gy ou à 78 Gy.

Les patients étaient stratifiés selon l'institution, l'âge, l'hormonothérapie (21% des patients) et le groupe de traitement qui a été défini selon le risque d'envahissement des vésicules séminales. Après un suivi médian de 70 mois(34), la survie sans récurrence était en faveur du groupe traité à 78 Gy, en utilisant la définition de *Phoenix* des taux à 56% vs 45%, $p=0,04$.

L'analyse à long terme(35), avec 110 mois de suivi médian, de l'impact de l'escalade de dose sur la récurrence biochimique locale, clinique et la survie, trouve une amélioration significative du taux de récurrence biochimique (avec HR=0,8) et de récurrence locale (avec HR=0,5 ; $p<0,05$) sans amélioration de la survie sans récurrence clinique ou de la survie globale.

La toxicité tardive urinaire était similaire à sept ans (40% et 41% ; $p=0,6$). Cependant une majoration de la toxicité digestive de grade ≥ 2 est retrouvée dans le bras à 78 Gy (35% vs. 25% ; $p=0,04$) (34).

Ces quatre essais randomisés, dose standard vs escalade de dose en radiothérapie externe classique et conformationnelle, montrent l'intérêt de l'escalade de dose pour les cancers localisés de la prostate avec des résultats positifs sur la récurrence biochimique et pour certains sur la récurrence locale (35) et clinique (36).

Ces résultats s'accompagnent d'une majoration de la toxicité digestive (tous sauf GETUG06) et urinaire (GETUG06).

4.2 RCMI dans le traitement du cancer de la prostate

Dans les dernières décennies la radiothérapie externe a connu une avancée technologique rapide, particulièrement dans le traitement du cancer de la prostate. Comme on l'a déjà vu la radiothérapie conformationnelle était le standard du traitement grâce à la limitation de la dose reçue par les organes avec l'utilisation de plusieurs champs de formes différentes. Cette approche a permis une amélioration de la conformation, l'utilisation d'imageries plus avancées et une escalade des doses.

Cependant elle a montré ses limites dans le maintien de doses de radiation acceptables au niveau des tissus adjacents à savoir le rectum et la vessie avec une augmentation des taux de toxicité observés lors des essais randomisés d'escalade de doses avec une radiothérapie conformationnelle 3D.

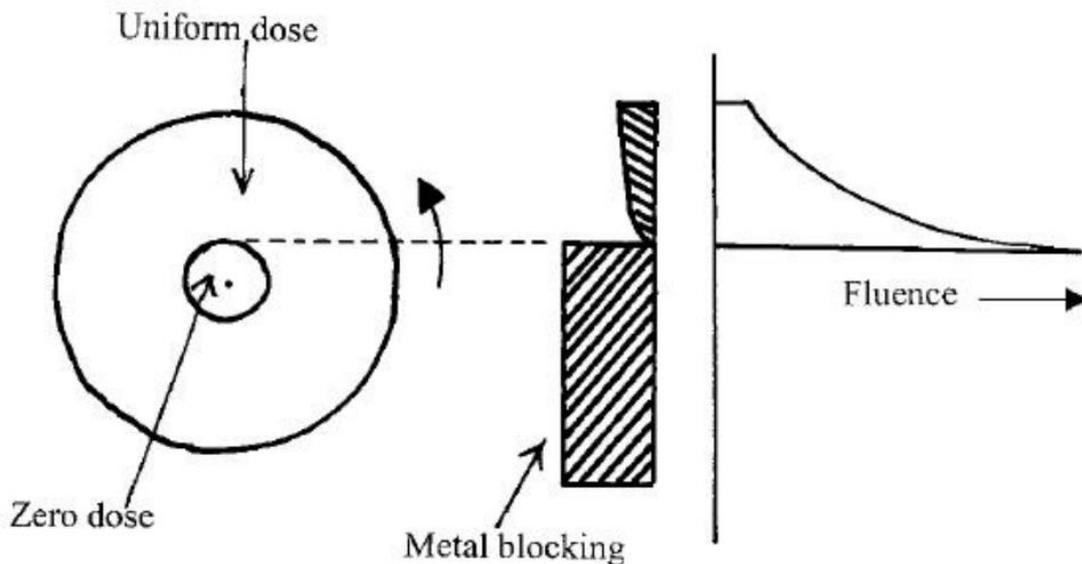
Par certains aspects, la RCMI peut sembler comme une évolution à partir de la radiothérapie conformationnelle 3D mais au lieu d'utiliser des champs d'irradiation dont l'intensité est fixe elle utilise des champs dont l'intensité varie tout au long de leurs sections et permet ainsi une meilleure conformation aux volumes-cibles et une meilleure épargne des organes à risque avec un fort gradient de dose. Cependant par d'autres aspects elle est radicalement différente particulièrement lors de la planification.

4.2.1 Evolutions théoriques et techniques dans le traitement par RCMI

4.2.1.1 Naissance théorique

L'article publié par Brahme en 1982 peut être considéré comme fondateur du concept de la radiothérapie avec modulation d'intensité(37). C'est un article mathématique qui pose et résout

une équation intégrale reliant la distribution de dose dans une forme annulaire à l'intensité d'un faisceau de photons tournant autour de l'axe de cet anneau.



Deux ruptures importantes avec la radiothérapie classique, notamment avec la RTC3D, se dégagent de cette approche.

D'une part, la solution de ce problème nécessite un faisceau incident avec une forte non-uniformité pour avoir une distribution de dose uniforme au niveau de l'anneau (qui peut être considéré comme une simplification et une abstraction d'une zone à traiter avec un organe central à protéger). D'autre part, la manière de poser le problème est peut-être la première apparition de la planification inverse utilisée en RCMI, puisque on part d'une dose voulue au niveau de la cible pour déterminer l'intensité des faisceaux incidents.

Cormack (Prix Nobel pour sa contribution avec Hounsfield dans le développement de la tomodynamométrie) utilise une méthode qui présente des similarités avec celle permettant la reconstruction d'image en TDM, pour étendre les solutions à des formes plus complexes présentant un axe de symétrie(38).

Brahme généralise les équations à des formes plus complexes sans axe de symétrie et montre que des faisceaux non uniformes permettent de mieux se rapprocher de la distribution de dose voulue dans le cas général (notamment avec des formes concaves qui ne sont pas réalisables avec la RTC3D (39).

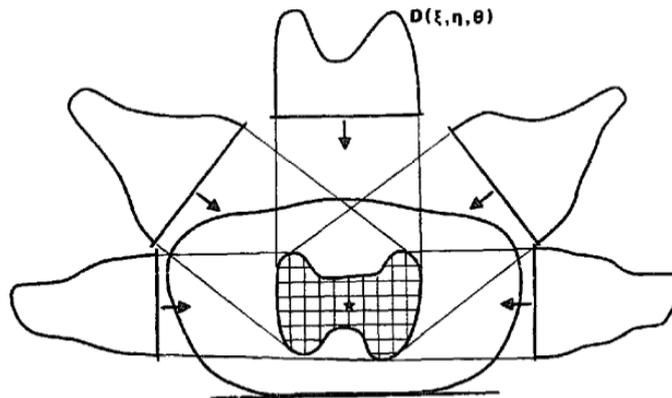


Fig. 4. Schematic illustration of the type of dose delivery that will give the desired dose distribution in the target volume (shaded) and at the same time minimal dose to surrounding normal tissues. The angular dependent dose distributions are most effectively generated using scanned photon beams [5,14,15,18]. For simplicity, the corresponding dose distributions from below are left out in the figure. The location of isocenter (star) is rather uncritical for the present irradiation technique.

Illustration schématique d'un arrangement de faisceaux d'intensités inhomogènes (ou modulées) de façon à avoir la distribution de dose voulue au niveau de la cible avec une dose minimale au niveau des tissus sains adjacents. Brahme 1988 (39).

4.2.1.2 Planification inverse

Toutes les méthodes mathématiques déjà présentées sont loin de résoudre les problèmes posés par la planification inverse de cas cliniques rencontrés en radiothérapie aussi simples qu'ils soient. Elles sont d'ailleurs incapables de prendre en compte un phénomène physique tel que la radiation diffusée.

Une étape importante a été la formulation de la planification comme un problème d'optimisation en minimisant une fonction objectif par Webb en 89(40). Une solution exacte avec la totalité de la dose prescrite au niveau de volume cible sans irradier les organes critiques est impossible puisqu'une dose négative est aberrante physiquement. L'objectif devient de réaliser un plan de traitement permettant de se rapprocher au plus près de cette prescription idéale irréalisable. En terme mathématique cet objectif revient à une minimisation de la somme de la déviation entre dose prescrite et dose délivrée au carré.

La méthode de recuit simulé proposée par Webb pour résoudre ce problème d'optimisation a été utilisée dans le système Peacock pour traiter le premier patient par modulation d'intensité

en 1994 (41)(42).

Le problème d'optimisation est résolu par plusieurs auteurs avec des algorithmes assez rapides utilisant une technique de gradient.

Dans son article publié en 1990 Bortfeld, s'inspirant des méthodes de reconstruction d'image a proposé une solution au problème d'optimisation avec un algorithme utilisant la méthode de gradient(43). Avec cette méthode assez rapide pour être utilisée en pratique, il a montré que moins de 10 faisceaux sont nécessaires. Ce qui ouvre la voie à l'utilisation de la modulation d'intensité sur des accélérateurs utilisant des collimateurs multilames qui commençaient à apparaître vers 1991.

4.2.1.3 Collimateurs multilames (MLC)

Pendant la période de développement théorique de la RCMI dans les années 80 la façon de réaliser le traitement n'était pas encore claire. Utiliser des compensateurs était probablement la façon la plus simple théoriquement mais la mettre en place nécessiterait la fabrication d'innombrables compensateurs pour chaque champ de traitement et leurs changements manuels ce qui rend cette façon de faire impossible en pratique. La tomothérapie était envisagée assez rapidement comme technique d'irradiation mais son développement a pris plus de temps puisque des machines en entier ont dû être conçues.

Les accélérateurs utilisant des collimateurs multilames ont été commercialisés au début des années 90 pour la radiothérapie conformationnelle bien que le premier brevet d'un MLC attaché à une machine de traitement de radiothérapie a été déposé en 1959(44) et que l'utilisation des MLC en radiodiagnostic date du début du 20ème siècle.

Les MLC sont composés de lames de tungstène fortement absorbantes quasi jointives qui peuvent se mouvoir les unes contre les autres pour permettre la formation d'ouverture qui se conforme au volume à traiter.

4.2.1.3.1 RCMI avec MLC en mode dynamique

L'utilisation d'un collimateur avec une mâchoire en mouvement pour produire un champ non uniforme est une option qui était déjà connue avant la RCMI. Kijewski avait proposé en 1978 une mâchoire contrôlée par ordinateur permettant de produire une distribution de dose similaire à celle d'un filtre en coin (méthode qui était utilisée en routine en RT2D): laisser une lame immobile et déplacer la lame opposée vers elle pendant l'irradiation(45). Partir d'une ouverture de champs puis rapprocher les lames pendant l'irradiation pour avoir une distribution de dose arbitraire est probablement possible mais avec une efficacité limitée(46).

Une évolution importante dans la réalisation du traitement par MLC a été présentée dans un article de Convery et Rosenbloom qui sera utilisé dans le premier traitement par RCMI avec un MLC(47). Deux lames opposées avec une ouverture assez large vont effectuer un mouvement de balayage dans le même sens pour permettre de produire n'importe quel profile d'intensité. Ils formulent un problème d'optimisation pour avoir les mouvements les plus efficaces notamment pour la durée du mouvement et le résolvent avec un algorithme. Des améliorations vont être apportées par plusieurs auteurs en prenant en comptes notamment l'effet de la pénombre(48) et la transmission de radiation entre les lames(49).

4.2.1.3.2 RCMI avec MLC en mode step and shoot

Pour un champ de traitement donné, l'irradiation s'arrête lors des déplacements des lames entre 2 positions données dans la RCMI en step and shoot et le traitement se fait donc d'une façon séquentielle. Le développement de cette technique a vraisemblablement été motivé en partie par les réserves émises contre tout type de radiothérapie dynamique pour des raisons de sécurité. En effet les systèmes de contrôle de la RCMI dynamique semblaient être un enjeu technique important et assez difficile.

Galvin et al ont développé une technique de RCMI step and shoot avec comme objectif de diminuer le nombre d'arrêts (ou de segments) pour diminuer la durée du traitement(50). Bortfeld avait publié en 1994 la première irradiation sur fantôme mimant un traitement d'un cancer de prostate (irradiation ayant durée 3h) (51). Une problématique était de minimiser le nombre d'Unités Moniteur en gardant un nombre de segments bas et elle a été abordée en partie par Siochin et al(52).

4.2.1.4 ICRU 83

Le rapport ICRU 83 (53) apporte plusieurs modifications pour s'adapter à cette technique en comparaison aux rapports ICRU 50 et ICRU62.

Un changement principal est la disparition du point de référence ICRU et la description de la D50% D98% et D2% pour décrire la dose au PTV. Toutes ces valeurs peuvent être obtenues à partir de l'histogramme dose volume du PTV.

La D50% est la dose médiane.

La D98% remplace la notion de dose minimum elle est dénommée "Near minimum absorbed dose".

La D2% remplace la notion de dose maximum elle est dénommée "Near maximum absorbed dose".

Ces deux mesures permettent d'apprécier les zones de sur et sous dosages. Des petites zones de ce type peuvent se voir quand l'épargne d'une structure sensible est très importante. De ce fait et quand cette épargne est un objectif plus important que l'homogénéité la contrainte de -5% +7% de la dose prescrite au niveau du PTV n'est pas suivie en RCMI contrairement aux recommandations du rapport ICRU 62 pour la radiothérapie conformationnelle

4.2.2 Essais cliniques sur la RCMI dans le traitement du cancer de la prostate

Ling CC, Fucks et l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) de New York ont publié en 1996 le premier article sur l'application clinique de la RCMI dans le cancer de la prostate. Un patient de 60 ans avec un cancer de la prostate T1c traité jusqu'à 72 Gy avec RTC3D en utilisant 6 champs d'irradiation suivi d'un boost de 9 Gy réalisé par RCMI sur les même champs en fraction de 1,8 Gy par séance(54).

Il n'y a pas d'essais randomisés comparant la RCMI et la RTC3D. Cependant plusieurs études se sont intéressées à la possibilité d'améliorer la toxicité par la RCMI.

Le RTOG 0126 est un essai randomisé d'escalade de doses (70,2 Gy vs 79,2 Gy) incluant des patients ayant un cancer de la prostate à risque intermédiaire. Michalski a rapporté dans une analyse préliminaire du bras à haute dose (79,2 Gy) la toxicité comparée du traitement par RCMI et RTC3D(55). L'utilisation de la RCMI n'était pas prévue lors de l'élaboration de l'essai mais elle a été autorisée un an après son démarrage. Cette analyse a concerné 748 patients : 491 patients traités par RTC3D avec un suivi médian de 4,6 ans et 257 patients traités par RCMI avec un suivi médian de 3,5 ans.

L'irradiation par RTC3D incluait la prostate et les vésicules séminales jusqu'à 55,8 Gy puis la prostate seule jusqu'à 79,2 Gy et celle par RCMI incluait la prostate et la partie proximale des vésicules séminales pour toute la dose.

Une diminution de la toxicité aiguë génito-urinaire et/ou digestive de grade \geq 2 est observée chez les patients traités par RCMI (un taux de 9,7% vs 15,1% ; P= 0,042).

La toxicité digestive chronique à 3 ans de grade \geq 2 est significativement améliorée par la RCMI (22% Vs 15,1% p= 0,039) avec une tendance à l'amélioration pour la toxicité de grade \geq 3

(5,1 Vs 2, 6% $p=0,09$). Aucune différence n'est retrouvée pour la toxicité chronique génito-urinaire.

Au niveau de la vessie et du rectum les pourcentages de volumes recevant des doses à 65, 70 et 75 Gy étaient significativement inférieures avec la RCMI, avec une traduction clinique au niveau des toxicités gastro-intestinales pour un $V70 < 15\%$ et un $V75 < 10\%$ pour le rectum.

Zelevsky et al ont publié il y a plus de 15 ans une étude rétrospective sur l'expérience du MSKCC dans le traitement du cancer de la prostate avec de forte dose, 81 Gy, par RTC3D et surtout par RCMI. La RCMI présentait une amélioration au niveau dosimétrique pour la couverture des volumes cibles et l'épargne des organes à risque et sur le plan clinique pour les toxicités gastro-intestinales(56).

Plus récemment ils rapportent l'incidence de la toxicité rectale et urinaire chroniques après RTC3D et RCMI pour des cancers T1 à T3 de la prostate dans une large série de patients traités entre 1988 et 2000 au MSKCC(57). 1571 patients ont été inclus dans cette analyse avec des doses d'irradiation allant de 66 Gy à 81Gy et avec un suivi médian de 10 ans.

Le taux actuariel à 10 ans de développement d'une toxicité gastro-intestinale de grade ≥ 2 était de 9%. L'utilisation de la RCMI a significativement réduit le risque de toxicité intestinale à 10 ans de 13% à 5% ($p < 0,001$) malgré l'utilisation de doses souvent plus importantes qu'avec la RTC3D (tous les patients qui ont eu une RCMI ont été traités à une dose de 81 Gy). Dans l'analyse multivariée, la présence de toxicité aiguë et l'utilisation de la RTC3D étaient des facteurs prédictifs pour la toxicité tardive.

La toxicité génito-urinaire chronique à 10 ans de grade ≥ 2 était de 15% et aucune amélioration significative n'a été observée avec la RCMI. L'effet de la dose semble assez évident puisque les patients traités à 81 Gy (RCMI) avaient une incidence de symptômes urinaires à 10 ans de 20% contre 12% pour les doses inférieures ($p=0,01$). L'analyse multivariée a montré que la présence de symptômes précoces et la dose étaient des facteurs prédictifs de la toxicité tardive.

Quelques études ont été réalisées à partir des bases de données de Medicare sur l'intérêt de la RCMI notamment en comparaison par rapport RTC3D.

Sheets et al ont publié une étude à partir des données de cette base de donnée et le registre du cancer SEER sur la radiothérapie externe comme traitement principal (les patients ayant eu une curiethérapie ou une prostatectomie ont été exclus) du cancer de la prostate localisé entre 2000 et 2009(58).

L'analyse comparant RCMI et RTC3D a inclus 12976 patients traités entre 2002 et 2006 pour avoir une plus grande homogénéité puisque l'utilisation de la RCMI a explosé passant de 0,15% en 2000 à 95,9% en 2008. L'utilisation de la RCMI s'associait à une diminution du risque de morbidité gastro-intestinale (RR de 0,91 ; IC95% 0,86-0,96), une diminution des fractures de la hanche (RR 0,78 ; IC95% 0,65-0,93) et à un risque de dysfonctionnement érectile plus important (RR 1,12 ; IC95% 1,03-1,2).

De plus les patients traités par RCMI avaient moins de risque d'avoir recouru à une modalité de traitement anticancéreuse additionnelle. Jacobs et al ont décrit des résultats qui vont dans le même sens avec une diminution des traitements de rattrapage par hormonothérapie chez les patients non à bas risque traités initialement par RCMI exclusive par rapport à ceux traités par RTC3D exclusive (16% vs 20%; $p=0,02$), sans augmentation des toxicités(59).

A partir des mêmes bases de données, Bekelman et al ont publié une comparaison entre RCMI et RTC3D chez des patients âgés de 65 ans et plus avec un cancer de la prostate non métastatique diagnostiqué entre 2002 et 2004. 12598 patients ont été inclus dont 5845 ont été traités par RCMI et 6753 par RTC3D(60).

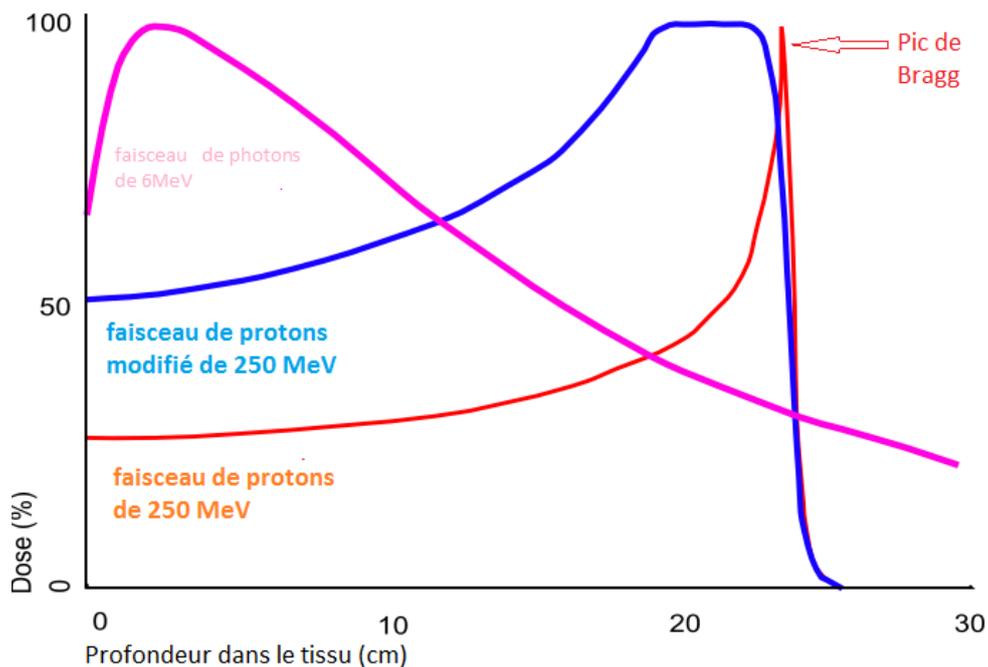
Le traitement par RCMI est associé après ajustement à une diminution significative des complications gastro-intestinales (HR=0,86 ; IC95% 0,79-0,93) et une réduction des rectites/hémorragies (HR 0,78 ; IC95% 0,64-0,95) sans différence significative pour la toxicité génito- urinaire.

4.3 Protonthérapie

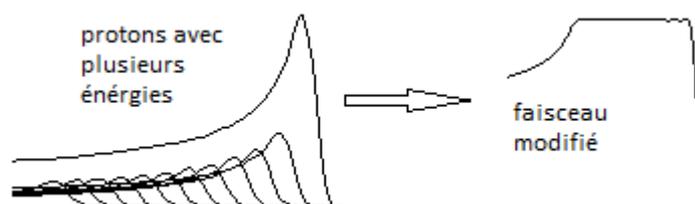
4.3.1 Bases physique et dosimétrique

Contrairement aux photons, les protons ont une masse, leur trajet dans un tissu est fini et la distance parcourue est proportionnelle à leur vitesse (ou énergie). Cette masse est 1830 fois celle des électrons, principales particules avec lesquelles ils interagissent. Pour une vitesse donnée leur énergie est beaucoup plus importante, ils interagissent peu jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment ralentis en fin de parcours où les interactions sont beaucoup plus nombreuses. Ils perdent donc une quantité d'énergie relativement faible sur ce trajet avant d'atteindre leurs portées où se dépose la majorité de la dose en quelques millimètres.

La courbe de dépôt d'énergie en fonction de la distance parcourue dans le tissu se caractérise par un pic très étroit appelé pic de Bragg.



Vu que la largeur du pic Bragg est de l'ordre de quelques mm, dans les applications médicales, on additionne une série de protons avec des énergies différentes pour produire un plateau au niveau de la courbe, se traduisant au niveau de la dosimétrie par une dose uniforme couvrant la totalité de l'épaisseur du volume cible.



Cela s'accompagne d'une légère augmentation de la dose sur le trajet avant la cible.

De ce fait un faisceau typique de protons dépose une dose faible et constante d'énergie entre son entrée et la cible, une forte dose uniforme au niveau de la cible et pas de dose au-delà.

4.3.2 Protonthérapie dans le traitement du cancer de la prostate

Avant l'apparition de la radiothérapie conventionnelle 3 D les doses d'irradiation étaient limitées à 70 Gy ou moins à cause des toxicités. La Protonthérapie était utilisée uniquement dans les centres de recherche de physique. Elle utilisait un faisceau fixe avec en général des énergies ne permettant pas de couvrir les tumeurs profondes. Elle a été utilisée comme boost après radiothérapie conventionnelle

Shiple et al ont publié une première étude réalisée au Massachusetts General Hospital(MGH) incluant 17 patients avec un cancer de la prostate localisé, traités par radiothérapie 2D jusqu'à à 48 à 50 Gy suivi d'un boost par proton, réalisé dans le cyclotron d'Harvard avec une énergie de 160 MeV, via un champs périnéal pour une dose totale de 70 à 76,5 Gy(61). Ils ont montré la faisabilité de la technique, avec une toxicité acceptable puisque au bout de 12 à 27 mois aucune toxicité rectale grave n'a été observée et 2 patients ont eu un rétrécissement urétral traité. Un seul patient a rechuté localement à 18 mois du traitement.

Une autre étude a suivi et comparé 2 cohortes traitées dans le même centre (MGH) (62), soit par photons à 67 Gy (116 patients) soit avec un boost de protons comme décrit dans la précédente étude (64 patients). Aucune différence significative dans le contrôle de la maladie ou dans la toxicité n'a été observée malgré l'augmentation de la dose de l'ordre de 10%.

Cela a motivé un premier essai randomisé de phase III incluant 202 patients avec un cancer de la prostate T3-T4, N0-N2 pour un traitement par radiothérapie seule. 99 patients ont reçu 67,2 Gy par un traitement conventionnel et 103 ont eu une augmentation de la dose avec un boost de 25,2 CGE de proton par un champ périnéal pour une dose totale à 75,6 CGE(63). Après un suivi médian de 61 mois aucune différence significative au niveau de la survie globale, de la survie spécifique, ou de la survie sans récurrence n'a été retrouvée. Les patients avec des cancers peu différenciés (avec un grade de Gleason à 4 ou 5) avaient cependant un meilleur contrôle local dans le groupe à haute dose (94% versus 64% à 5 ans et 84% vs 16% à 8 ans ; $p=0,014$). Les toxicités tardives de grade 1 et 2 étaient plus importantes dans le groupe à haute dose atteignant la significativité pour les saignements rectaux (un taux actuariel à 8 ans de 32% vs 12% ; $p=0,002$) et une tendance à la significativité pour les rétrécissements urétraux (un taux actuariel à 8 ans de 19% vs 8% ; $p=0,07$).

4.3.2.1 Traitement du cancer de la prostate par protonthérapie seule

En 1990 débute l'activité du premier synchrotron dédié à la protonthérapie au Loma Linda University(64). Avec une haute énergie (250Mev) et un bras mobile notamment, il permet des traitements des tumeurs profondes de n'importe quel angle. Cela a ouvert la possibilité du traitement des cancers de la prostate uniquement par protonthérapie à l'aide de deux faisceaux latéraux passant par les têtes fémorales, au lieu du traitement par un faisceau

périnéal.

Slater et al ont rapporté l'expérience de ce centre, chez 1255 patients avec un suivi médian de 63 mois (65). 524 patients ont été traités par protonthérapie seule (volumes cibles prostate et vésicules séminales) et 731 ont été traités avec un boost de protons (photon au niveau du pelvis), les doses utilisées sont entre 74 et 75 GyE. La survie sans récurrence biochimique à 5 ans et 8 ans est de 75% et 73%. La toxicité digestive et urinaire de grade \geq 3 était inférieure à 1%.

4.3.2.2 Escalade de dose grâce à la protonthérapie

Un premier essai randomisé d'évaluation de l'intérêt de l'escalade de dose grâce à la protonthérapie, PROG 95-05, a été conduit entre 1996 et 1999 dans le MGH et la Loma Linda University. 393 patients avec un cancer de la prostate T1b –T2b et un taux de PSA < 15 ng/ml ont été inclus pour recevoir un traitement à une dose de 70,2 GyE ou avec une escalade de dose à 79,2 GyE.

Les patients recevaient un boost de protons de 19,8 GyE ou 28,8 GyE au niveau de la prostate suivi d'une radiothérapie conformationnelle 3D à 50,4 Gy au niveau de la prostate et des vésicules séminales. Zitman et al (66) ont publié les résultats à 5 ans qui retrouvaient une amélioration de la survie sans récurrence biochimique grâce à l'escalade de dose: 91,3 % pour le groupe traité à haute dose, et 78,8 % pour le groupe traité à faible dose ($p < 0,01$) et une réduction du risque de récurrence de 59%. Dans l'analyse des sous-groupes, cette réduction du risque est de 84% pour les groupes à bas risque ($p < 0,03$) et de 51% pour le risque intermédiaire ($p = 0,02$).

Dans les résultats publiés en 2010 avec un suivi médian de 8,9 ans (67) l'escalade de dose diminue le risque de récurrence locale avec un hazard ratio de 0,57 et le taux de récurrence biochimique à 10 ans (16,7% vs 32,4 $p = 0,0001$). La différence dans le taux de récurrence biochimique est significative pour le groupe à faible risque (7,1% vs 28,1%) et avec une tendance marquée pour le groupe à risque intermédiaire (30,4% vs 42,1%; $p = 0,06$).

Les toxicités de grade \geq 3 étaient de 2% pour les 2 niveaux de doses au niveau génito-urinaire et 1% niveau digestif pour les hautes doses.

Les toxicités GU de grade \geq 2 étaient de 24% et 25% ($p = 0,79$) et les toxicités GI de 13% et 24% ($p = 0,09$) respectivement dans les groupes avec une dose conventionnelle et une escalade de dose.

Des études plus récentes rapportent un faible taux de toxicité qui nécessite confirmation à

plus long terme sur les toxicités tardives et sur l'efficacité à long terme.

Trois études prospectives avec protonthérapie guidée par image ont notamment été conduites dans l'institut de protonthérapie de Floride. Mendenhall et al rapporte les résultats à 5 ans de ces études(68). Au total, 211 patients ont été inclus : 89 patients avec un cancer de prostate de bas risque traités à une dose de 78 CGE, 82 patients avec un risque intermédiaire traités avec une escalade de dose à 82 CGE lorsque les contraintes de dose des organes à risque le permettaient et 40 patients à haut risque traités à une dose de 78 CGE avec une chimiothérapie concomitante par docétaxel suivi d'une hormonothérapie. Avec un suivi médian de 5,2 ans le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 99%, 99% et 76% respectivement pour le bas risque, le risque intermédiaire et le haut risque. Le taux actuariel de toxicité génito-urinaire de grade 3 est de 5,4% et celui des toxicités gastro-intestinales de 1%.

Bryant et al ont publié une étude plus récente sur les résultats à 5 ans de la protonthérapie guidée par image dans le traitement du cancer de la prostate localisé chez 1327 patients traités entre 2006 et 2010 dans le même centre que l'étude précédente(69). La protonthérapie était réalisée par 2 champs opposés utilisés le même jour uniquement lorsque les contraintes de dose des organes à risque le nécessitaient. Les doses délivrées étaient de 78 à 80 Gy dans 86% des cas, de 81 à 82 Gy dans 12% des cas et de 73,8 à 77,4 Gy dans 1,8% des cas. 99% des patients ont été traités avec des fractions de 2 Gy (RBE) par jour. Le CTV incluait uniquement la prostate pour les patients à bas risque, la prostate et les 2 cm proximaux des vésicules séminales pour les patients à risque intermédiaire et haut risque. Les patients à haut risque avec une probabilité d'atteinte ganglionnaire supérieure à 15% ont reçu une irradiation pelvienne par RCMI. Le suivi biochimique médian était de 5,3 ans. Le temps médian pour atteindre le nadir était de 3,6 ans. Les taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans étaient 99%, 94% et 74%, et ceux de la survie sans récurrence métastatique de 99%, 99% et 96%, respectivement pour le bas risque, risque intermédiaire et haut risque. 70 patients soit 5,4% ont eu au moins un épisode de toxicité génito-urinaire de grade ≥ 3 dont 9 patients ont eu uniquement une toxicité aiguë, 58 uniquement une toxicité tardive et 3 une toxicité aiguë et tardive. Le taux actuariel de toxicité gastro-intestinale de grade 3 était de 0,6%.

Mayahara et al ont publié un article sur la toxicité aiguë de la protonthérapie dans le traitement du cancer de la prostate en rapportant l'expérience du centre d'hadronthérapie d'Hyogo(70). Entre 2003 et 2004, 287 patients avec un cancer de la prostate T1c-T4N0M0 ont reçu une dose de 74 GyE (et une hormonothérapie dans 74% des cas). Aucun patient n'a développé une toxicité digestive aiguë de grade ≥ 2 . 111 patients (39%) ont présenté une toxicité génito-urinaire de grade 2 et 4 patients (1%) une toxicité de grade 3.

Nihei et al ont rapporté les résultats d'une étude de phase 2 multicentrique réalisée au Japon

chez 151 patients avec un cancer de la prostate localisé T1T2N0M0, et PSA<20ng/ml traités à 74 Gy(71). L'objectif principal était la toxicité rectale tardive à 2 ans et le suivi médian était de 43 mois. La toxicité rectale aiguë de grade 2 était de 0,7% et au niveau urinaire elle était de 12%. La toxicité tardive à 2 ans de grade supérieure ou égale à 2 était de 2% et 4,1% respectivement au niveau rectal et urinaire. Dans un commentaire sur cet article Alexander Gottschalk (72) souligne l'importance du suivi à long terme puisque à la fin du suivi, les toxicités GI et GU de grade 2 ont augmenté respectivement à 4% et 8%, un ordre de grandeur similaire à la RCMI.

Le MGH et l'université Loma Linda ont publié une étude de phase II d'une plus petite série de 84 patients traités par protonthérapie conformationnelle à 82 GyE avec des taux de toxicité légèrement plus élevés que celle décrits précédemment soit un taux de toxicité GI et GU tardive à 18 mois de 6,08%(73).

Trofimov, Shipley et al ont publié une étude comparant les plans de traitement par RCMI et par protonthérapie conformationnelle 3D pour les cancers de la prostate localisés(74). La dose prescrite était de 79,2 Gy au niveau de la prostate. La conformation au volume cible est meilleure avec la RCMI tandis que l'homogénéité de la dose et l'épargne du rectum et de la vessie pour des doses inférieures à 30 Gy est meilleure avec la protonthérapie. Pour des doses supérieures à 60 Gy la RCMI protège mieux la vessie alors qu'au niveau rectal les résultats sont similaires. Une légère angulation des champs de traitement par protonthérapie conformationnelle 3D permet une réduction de 35% du volume rectal recevant 70 Gy au prix d'une légère augmentation <10% du volume vésical recevant 70 Gy.

Vargas et al ont publié une comparaison similaire avec des résultats du même ordre(75). Dans leurs études 10 plans de traitement ont été comparés chez des patients traités à 78 Gy. Ils retrouvent une diminution de tous les volumes rectaux et de la paroi rectale recevant des doses de 10 à 80 Gy (V10-V80) avec la protonthérapie et une diminution de la dose moyenne de 59% $p<0,001$. Au niveau de la vessie et de la paroi vésicale, les résultats étaient en faveur de la protonthérapie en dessous de 60 Gy, de façon significative uniquement entre 10 et 35 Gy, et en faveur de la RCMI pour des doses >60 Gy de façon non significative.

Yu et al ont publié une étude rétrospective à partir de la base de données de Medicare comparant la toxicité précoce de la protonthérapie et de la RCMI dans les traitements du cancer de la prostate durant les années 2008 et 2009(76). La protonthérapie était associée à une diminution de la toxicité génito-urinaire à 6 mois (5,9% vs 9,5%, OR = 0,60 ; $p=0,03$) qui ne se retrouve plus dans les résultats à 1 an post traitement (18,8% vs 17,5% $p=0,66$). Aucune autre différence dans la toxicité notamment gastro-intestinale n'est ressortie de leurs résultats.

5 TOXICITE DE LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

5.1 Toxicité rectale

5.1.1 La toxicité aiguë

Une rectite aiguë de sévérité variable est l'une des conséquences les plus fréquentes au niveau digestif de l'irradiation prostatique. On observe le plus souvent un syndrome rectal (faux besoin parfois ténésme), une accélération du transit, parfois des douleurs et plus rarement des rectorragies.

Une irritation du canal anal et des crises hémorroïdaires peuvent se voir aussi, pendant le traitement, les lésions sont le plus souvent muqueuses.

5.1.2 La toxicité chronique

La toxicité chronique se manifeste cliniquement par un syndrome rectal et des rectorragies et peut se compliquer par des ulcérations voir des fistules. Elle se révèle jusqu'à dix ans après la fin du traitement mais le plus souvent pendant les deux premières années.

Sa physiopathologie est assez compliquée et mal comprise, associe une destruction des cellules souches, une artérite oblitérante et une fibrose interstitielle de toute la paroi, une ischémie chronique s'installe de façon progressive avec une tendance à l'extension et de manière irréversible.

Les saignements sont souvent dus à la néovascularisation secondaire qui se manifeste par les télangiectasies ou ulcérations, qui peuvent évoluer aussi vers la fistulisation. Les sténoses et les microrecties sont le résultat de la fibrose et de la rigidité rectale qui en découle(77) (78) (79).

5.1.3 Relation dose-volume toxicité

La corrélation entre toxicité rectale tardive et les paramètres de l'histogramme dose volume est assez bien documentée et cohérente pour de fortes doses (supérieures à 60 Gy) (80) (81) et un peu moins pour les doses intermédiaires (60 -45 Gy).

Jackson et al ont rapporté l'effet des volumes et des histogrammes dose volume sur les saignements rectaux tardifs pour des irradiations prostatiques à 70,2 Gy et 75,6 Gy en RTC3D(82). Ils retrouvent une corrélation entre un plus petit volume rectal, le pourcentage de volume recevant 62% de la dose prescrite soit (43 Gy ou 47 Gy) et le volume recevant 102% de la dose soit (71 ou 77 Gy) et les saignements rectaux.

L'hypothèse proposée pour cette relation entre dose intermédiaire (40-50 Gy) et toxicité tardive est la diminution des capacités des tissus irradiés à ces doses, à participer à la réparation des régions recevant de fortes doses qu'ils entourent. Michalski et al ont ajouté à cette hypothèse la possibilité que cette relation ne soit que le reflet de la corrélation entre fortes doses et doses intermédiaires(83).

Fellin et al ont retrouvé une forte corrélation entre le volume recevant 75 Gy et les rectorragies et ils proposent de limiter le V75 à 5% du volume total. L'incontinence fécale semblait plutôt liée à la toxicité aiguë(81).

5.1.4 Propositions de contraintes de doses

Les modèles de prédiction de la toxicité en fonction du volume et de la dose notamment le modèle NTCP (probabilité de complication des tissus sains) de Lyman-Kutcher-Burman semblent être assez performants pour les toxicités rectales lors d'un traitement par RTC3D pour un cancer de la prostate.

Plusieurs recommandations sont disponibles mais s'accordent sur l'importance des volumes traités à forte dose et de l'intérêt de les minimiser.

Les recommandations du Quantec (83):

Le contournage du rectum : à partir de la jonction rectale jusqu'à la charnière rectosigmoïdienne en incluant son contenu, avec un rectum vide lors de la simulation et lors du traitement.

Les contraintes de dose proposées sont : V50< 50% V60<35% V65<25% V70<20% V75<15%.

Cela permettrait de limiter les toxicités de grade \geq 3 à moins de 10% et les toxicités de grade \geq 2 à moins de 10%, selon les modèles NTCP pour des doses allant jusqu'à 79,2 Gy en fractionnement classique.

Les contraintes de doses proposées par la SFRO en 2008 sont :

V60<50% V70<25% V74<5%

5.1.5 Facteurs cliniques et toxicité rectale

Les facteurs cliniques associés à un risque de toxicité chronique rapportés :

Diabète, âge, hémorroïdes, une chirurgie digestive, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une hormonothérapie, le volume du rectum et une toxicité aiguë sévère.

5.2 Dysfonctionnement érectile et bulbe pénien

Le dysfonctionnement érectile est une complication fréquente du traitement par radiothérapie. Une méta-analyse publiée par Robinson et al a évalué le taux de maintien d'une fonction érectile après plusieurs modalités thérapeutiques, il était de: 76% pour la curiethérapie, 60% pour la curiethérapie associée à la RTH, de 55% pour la radiothérapie externe(84).

Plusieurs structures à proximité de la prostate sont impliquées dans l'érection: les bandelettes vasculo-nerveuses, les artères pudendales internes les artères pudendales accessoires, le corps caverneux et le bulbe et elles reçoivent une dose d'irradiation importante(85).

Le bulbe pénien est l'organe à risque le plus étudié dans la littérature sur la relation dose reçue et le dysfonctionnement érectile même s'il n'est pas directement impliqué dans la fonction érectile, la facilité relative de son identification sur la TDM dosimétrique (cela dit parfois ses limites ne sont pas évidentes) et sa proximité par rapport aux autres organes permet de le considérer comme un bon indicateur de la dose qu'ils ont reçu.

Roach et al ont exploré la relation entre la dose au niveau du bulbe et le dysfonctionnement érectile chez 158 patients initialement sans troubles sexuels dans un essai d'escalade de dose (RTOG 9406) (86). Une dose médiane supérieure à 52,5 Gy était associée à un sur-risque de troubles de l'érection. Wernicke et al ont proposé un V50<20% et V40 <40% comme contrainte de dose au niveau du bulbe pour réduire les dysfonctionnements érectiles(87).

D'autres facteurs entrent en jeu dans les troubles sexuels notamment l'âge le diabète, comorbidités et facteurs de risque cardiovasculaires et les troubles psychologiques

Les recommandations du QUANTEC(88):

Une dose moyenne au niveau de 95% du volume inférieur à 50 Gy

D90 <50 Gy, D70 < 70 Gy et diminuer les points chauds. Il est cependant important de ne pas compromettre une couverture optimale de la prostate

5.3 Tête du fémur

La principale complication au niveau de la tête fémorale et la hanche est l'ostéoradionécrose aseptique. C'est une complication qui est rarement observée estimée entre 0,3 à 4% des irradiations pelviennes.

La physiopathologie n'est pas totalement comprise et les hypothèses d'hypoxie vasculaire et de fibroatrophie sont proposées.

Cliniquement elle est révélée par une douleur du pli de l'aîne et une boiterie. L'impotence fonctionnelle est plutôt mécanique de survenue brutale ou progressive.

La relation dose volume de même que les contraintes de doses ne sont pas très bien établies.

Les premiers travaux de Emami et al suggèrent une dose de 52 Gy au niveau de tout l'organe pour maintenir un risque de complication inférieur à 5% (89). Bedford et al ont proposé un V52<10% dans une étude d'optimisation d'une technique RTC3D à 6 faisceaux pour le traitement du cancer de la prostate à 64 et à 74 Gy (90).

Le guide des procédures de radiothérapie publié en 2007 propose un V50<10%.

5.4 La Toxicité urinaire : éléments de physiopathologie des lésions liées à l'irradiation.

L'urothélium, considéré comme un épithélium pseudostratifié jusqu'à il y a quelques années, permet grâce à une organisation complexe d'exercer sa fonction de barrière active(91) entre le sang et l'urine hypertonique comportant plusieurs substances dissoutes, des métabolites toxiques et des agents pathogènes.

C'est un épithélium stratifié composé de 3 à 6 couches cellulaires avec 3 types de cellules ; des cellules basales, des cellules intermédiaires et des cellules apicales ou cellules en ombrelles. Cette stratification, la présence de complexes jonctionnels serrés au niveau des

cellules en ombrelles, de la couche de glycosaminoglycane et d'Uroplakines (plaques imperméables de protéines transmembranaires) lui permettent d'exercer cette fonction.

L'urothélium se caractérise par un renouvellement très lent contrairement aux cellules intestinales : entre 6 et 12 mois avec une espérance de vie des cellules en ombrelles qui dépasserait les 3 mois. Cependant il possède une capacité de régénération en cas de lésion avec une prolifération rapide et intense à partir des cellules basales conduisant à une hyperplasie puis plus tardivement à la reconstitution de cellules en ombrelles bien différenciées.

De plus dans sa revue de 2007 Apodac (92) souligne l'importance de la fonction sensorielle de l'urothélium et parle d'une toile ou d'un réseau sensoriel comprenant en plus de l'urothélium les fibres nerveuses les cellules interstitielles dont les myofibroblastes et les mastocytes et les cellules musculaires du détrusor et des sphincters. En effet les cellules urothéliales ont la capacité de sentir les changements de leur environnement extracellulaire (stimuli chimique, mécanique, et thermique) et les communiquer au système nerveux et musculaire sous-jacent.

Pour Marks et al(93) dans leurs revue, et s'appuyant sur les travaux sur les modèles murins de Stewart(94) et al, les lésions histologiques après irradiation intéressent plutôt les cellules basales et intermédiaires avec des irrégularités nucléaires et des œdèmes cellulaires et apparaissent à 4 mois après une irradiation exclusive. Cependant Marks avance la possibilité de l'atteinte des tissus sous-jacents à cause de l'altération de la fonction de barrière contre les pathogènes et les métabolites urinaires qu'exerce l'urothélium, avec une perte possible des jonctions serrées et de la couche de polysaccharides. Cela pourrait aller de pair avec les symptômes irritatifs présents après la radiothérapie.

Dans sa revue (94) F.A Stewart examine les effets de l'irradiation sur la vessie des mammifères. L'évaluation de cet effet se fait à travers 3 caractéristiques de son fonctionnement à savoir la compliance, la fréquence de la miction et l'intégrité de la fonction de barrière face au contenu de la vessie.

L'épithélium urinaire se caractérise par un renouvellement très lent qui a été évalué notamment par des méthodes de labellisation à la thymidine marquée au tritium soit en une seule injection, soit en continu. Stewart (95) l'estime à 314 ± 113 jours avec une méthode de labellisation en continu. Ci-dessous d'autres estimations

Table I Proliferation parameters for unstimulated rodent bladder epithelium

Author	LI(%)	Turnover time (days)	
		from $T = \lambda T_d / LI$	from continuous labelling ^a
Stewart <i>et al.</i> , 1980 (mouse)	0.14	206	314 ± 113
Levi <i>et al.</i> , 1969 (mouse)	1.0	42	—
Schreiber <i>et al.</i> , 1969 (rat)	0.12	240	—
Locher & Cooper, 1972 (rat)	<0.1	>350	—
Martin, 1972 (guinea pig)	1.3	35	—
Farsund, 1975 (mouse)	0.4	105	—

^aMean value (±1 s.d.) obtained from linear regression analysis and extrapolation to 100% labelling. T=Cell turnover time. λ =Correction for non-linear age distribution of cells around the cell cycle; assumed 0.693. T_d =DNA synthesis time; assumed 10h. (Modified from Stewart *et al.*, 1980).

L'urothélium possède une capacité à augmenter rapidement sa prolifération après une agression chimique ou mécanique, notamment dans les premières 24 heures après une incision chirurgicale.

Après irradiation, cette augmentation de l'activité proliférative ne débute que beaucoup plus tardivement dans les études de Stewart et al puisqu'elle est minime à 3 mois et n'atteint un maximum qu'après 6 mois. Cela irait bien avec l'hypothèse que la prolifération est stimulée par la mort cellulaire, l'apparition d'une prolifération dans un tissu avec un renouvellement lent devrait être retardée.

Cependant ces résultats divergent de ceux de Shreiber présentés dans cette revue. Ce dernier a trouvé une accélération de de la prolifération très rapidement après irradiation et dès les premiers jours. Notons que dans le résumé de son article, Shreiber présente un temps de renouvellement physiologique pour les cellules superficielles de 24 jours, beaucoup plus court que celui de l'épithélium qui est de 240 jours(96).

Table II Proliferation of mouse bladder epithelium after radiation or cyclophosphamide

Treatment	Author	LI(%)	Turnover time (days)	
			from $T = \lambda T_d / LI$	from continuous labelling ^a
Radiation:				
25 Gy/1 mo	Stewart, 1985	0.9	32	239 ± 182
25 Gy/2 mo	Stewart, 1985	0.4	72	123 ± 59
25 Gy/3 mo	Stewart, 1985	1.1	26	65 ± 45
25 Gy/6 mo	Stewart <i>et al.</i> , 1980	6.7	4	9 ± 2
25 Gy/9 mo	Stewart <i>et al.</i> , 1980	6.2	5	9 ± 3
25 Gy/12 mo	Stewart <i>et al.</i> , 1980	5.1	6	9 ± 4
20 Gy/8 d	Schreiber <i>et al.</i> , 1969	6.4	5	—
8 Gy/3 d	Schreiber <i>et al.</i> , 1969	2.3	13	—
8 Gy/8 d	Schreiber <i>et al.</i> , 1969	0.4	72	—

La réponse urinaire à l'irradiation a été évaluée surtout par la fréquence urinaire et la compliance. Les données présentées sur la perméabilité sont encore plus anciennes et ne traitent pas proprement dit de l'effet de l'irradiation.

Pour Stewart et al il n'y a pas d'augmentation de la fréquence urinaire pendant les 6

premiers mois. Elle apparait entre 6 à 9 mois. Sa sévérité est dose dépendante où elle peut aller jusqu'à 3 fois la normale pour les doses les plus élevées. De même la rapidité ou le délai de son apparition est dose dépendante. (figures ci-dessous)

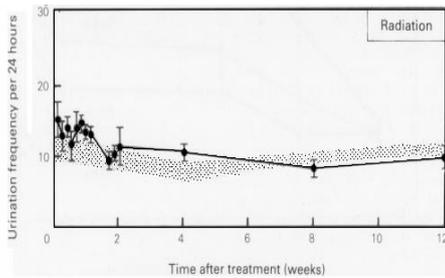


Figure 4 Mean urination frequency response for groups of mice (± 1 s.e.) during the first 12 weeks after treatment with 32.5 Gy electron irradiation. The hatched area indicates response of controls during the same period. (Data from Stewart, 1985)

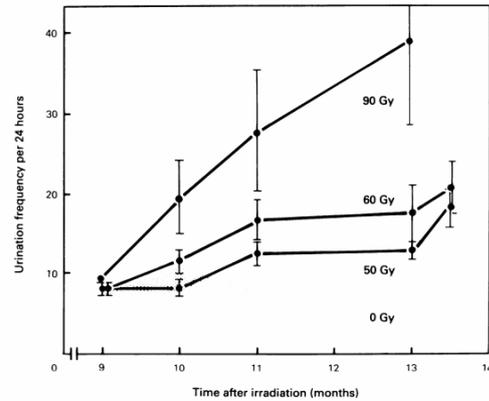


Figure 5 Mean frequency response for groups of mice tested from 9 to 14 months after irradiation with 20 fractions of electrons. The total irradiation doses are given beside each curve and the response of control animals is indicated by the hatched area. (Data from Stewart *et al.*, 1984)

La compliance vésicale est estimée par inflation d'air dans une vessie exposée juste après avoir tué les souris. Les résultats de Stewart montrent une diminution de la compliance qui n'apparait que 6 mois après irradiation et ne devient sévère qu'à partir de 12 mois.

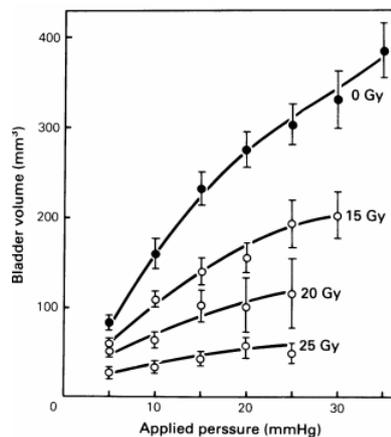


Figure 3 Mouse bladder volumes at increasing applied pressure. Measured at 15 months after treatment with 0 to 25 Gy electrons. (Data from Stewart *et al.*, 1981)

Ces modifications coïncident aussi avec les lésions épithéliales à savoir perte cellulaire et hyperplasie. En effet, dans les études de Stewart et globalement dans l'étude d'Antonakopoulos(97), les lésions histologiques ont une temporalité et une intensité similaire à celle des effets fonctionnels. Jusqu'à 6 mois après irradiation, l'épithélium reste bien organisé en 3 couches, sans lésions majeures. Il y a quelques anomalies minimales avec un

œdème cytoplasmique des cellules basales puis intermédiaires et des lésions modérées aux niveaux des vaisseaux intéressant à la fois les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. A 9 mois il y a une apparition d'hyperplasie focale et d'une perte des cellules superficielles. A 12 mois il y a une hyperplasie focale sévère, une perte totale des cellules superficielles et des zones de dénudation épithéliale.

La disparition des cellules superficielles semble permanente, de même que l'altération fonctionnelle puisque l'augmentation de la fréquence urinaire est le plus souvent permanente et la diminution de la compliance est définitive.

En conclusion, Stewart considère que la dénudation épithéliale n'est pas la cause première ou principale des lésions tardives(94).

Lundbeck et al ont développé une méthode d'évaluation de l'effet de l'irradiation sur la réponse urinaire par évaluation de la compliance vésicale in vivo par cystométrie(98). Ils considèrent comme une réponse, la diminution du volume de la vessie de 50% par rapport à l'état de base sous une pression 20mmHg. La principale différence avec les travaux de Stewart est la réponse biphasique puisqu'il y a une nette diminution de la compliance pendant la phase précoce qui débute dès 10 jours après l'irradiation. Cette altération est aussi dose dépendante pour la fréquence de son apparition mais pas pour sa durée puisqu'elle est résolutive en 7 à 14 jours indépendamment de la dose. La durée de la phase de latence est aussi dose dépendante mais semble plus courte que dans les résultats de Stewart. Les 2 figures ci-dessous montrent cette réponse pour la phase précoce et la phase tardive pour différentes doses(98).

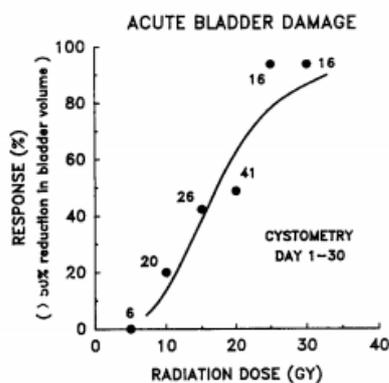


Fig. 3. The response in relation to radiation dose within the first 30 days after treatment (5–30 Gy). The numbers beside the dots represent the number of mice per dose point.

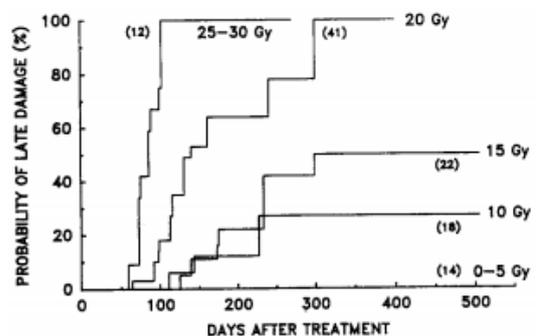


Fig. 5. The probability of developing late damage as a function of time at various dose points. Only mice beyond 30 days after irradiation have been included. Numbers in brackets indicate the number of mice per dose point.

Stewart, Lundbeck et al ont réalisé une étude sur la réponse précoce et tardive de la vessie à l'irradiation évaluée à travers la fréquence de la miction et la cystométrie(99). Les doses d'irradiation étaient de 10 Gy à 30 Gy. Le suivi était de 53 semaines. La cystométrie était faite avec la même méthode que Lundbeck a utilisé dans la précédente étude(98) et une réponse avec la même définition. L'évaluation de la fréquence des mictions est faite de la même manière que dans les précédentes études de Stewart mais avec une vérification plus rapprochée pendant la phase précoce. Une analyse histologique de quelques spécimens était faite.

Les résultats de la phase précoce vont dans le même sens que l'étude de Lundbeck présentée plus haut. Une réponse précoce est présente entre la première et la troisième semaine. Il y avait une augmentation de la fréquence des mictions ≥ 2 fois par rapport aux valeurs du groupe contrôle chez 20% à 70% des souris entre 15 à 30 Gy avec une dépendance avec la dose. La réduction du volume $>50\%$ pour une pression de 20mmHg était de 20% à 40% pour des doses de 20 à 30 Gy. Il n'y avait pas de corrélation entre les 2 types de réponses mesurées chez les souris de façon individuelle. De même il n'y avait pas de lésion histologique. Cette phase était transitoire. Elle apparaissait entre 1 à 3 semaines après l'irradiation et durait le plus souvent une semaine. Il n'y avait pas de dépendance à la dose par rapport au temps de début de cette phase.

Une phase de latence était présente et elle était inversement dépendante de la dose. Elle était de 20 semaines pour une irradiation à 30 Gy et de 38 semaines pour une irradiation à 20 Gy.

Pour la réponse tardive une relation dose réponse était évidente (figure ci-dessous) de même qu'une corrélation individuelle entre la fréquence des mictions et la diminution de la compliance (ou plus précisément augmentation du volume pour une pression de 20mmHg).

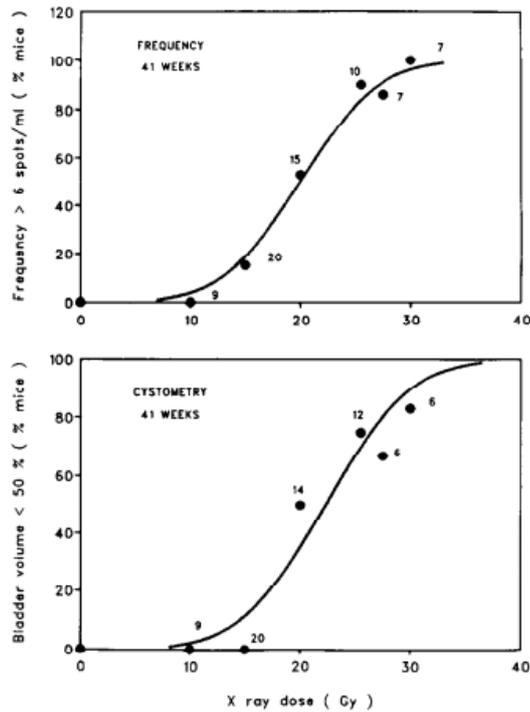


Fig. 6. Dose response curves for % of mice with increased urination frequency (≥ 6 spots/ml) or reduced bladder volume ($\leq 50\%$ pretreatment value) at 41 weeks after irradiation. The number of mice contributing to each point is written beside the symbol. Curves are probit fits through the data from 10 to 30 Gy.

Sur le plan histologique les signes évidents n'apparaissent qu'à 5 mois de l'irradiation (à 25 Gy) avec un décollement et une dénudation épithéliale focale et un œdème sous muqueux. Les dénudations épithéliales extensives, l'hyperplasie et la nécrose n'étaient pas présentes avant 7 mois. Une hyperplasie et une vacuolisation et la perte de cellules superficielles étaient présentes entre 9 mois et 1 an pour les doses de 15 Gy à 20 Gy. Des ulcérations étaient présentes pour des doses de 25 à 30 Gy. Pour des doses de 10 Gy les lésions étaient minimes

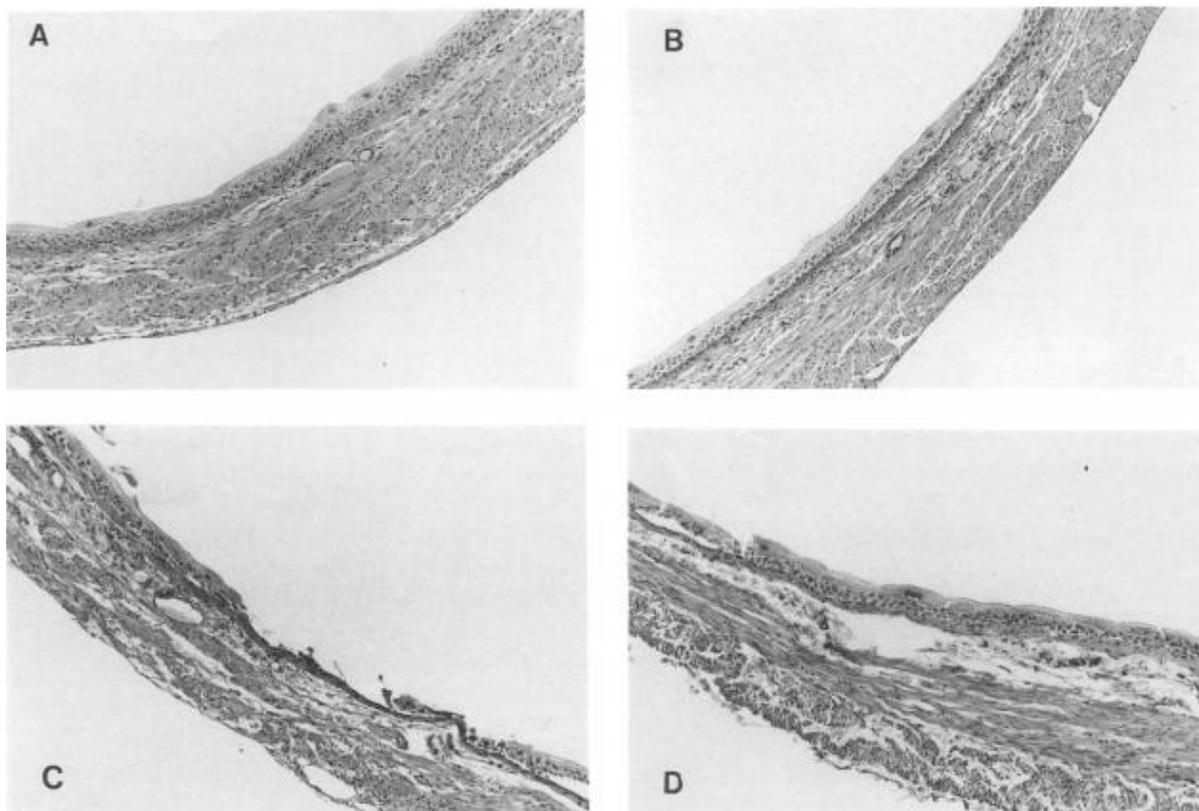


Fig. 8. Histology of irradiated and control mouse bladders. 5 μ sections, stained with hematoxylin eosin. (a) control; note large superficial cells at luminal surface covering 2–3 layers transitional epithelium. (b) 2 weeks after 30 Gy; no obvious changes. (c) and (d) 5 months after 25 Gy; note epithelial denudation (c) and submucosal edema (d).

Dorr et Bentzen ont réalisé une étude sur la réponse tardive d'une irradiation fractionnée pour déterminer les paramètres de la réparation au niveau de la vessie des souris. La réponse était définie par cystométrie comme une diminution de la capacité vésicale de 50%. Le résultat principal était un rapport α/β de 4.4 Gy (IC95% [2-8.4]) avec les capacités de la réparation seules et de 3.7 Gy (IC95% [1.7-6.7]) en tenant compte de la cinétique de réparation.

Outre ce résultat cette étude confirme la dépendance inverse à la dose, du temps de latence, qui variait entre 40 à 12 semaines. Un autre résultat était la relation entre effets précoces et effets tardifs. Les souris ayant eu un effet précoce avaient une incidence des effets tardifs sévères significativement augmentée ($p=0.0025$) (100).

Jaal et Dorr ont publié une série d'articles sur les effets précoces et tardifs de l'irradiation. Le modèle utilisé était des souris femelles C3H/Neu. L'irradiation était de 20 Gy en une seule fraction. La réponse ou l'effet était défini comme précédemment par une diminution de la capacité vésicale de 50%. Les expériences ont été réalisées jusqu'à 360 jours (101) (102).

Une augmentation de l'expression de l'ICAM1 (molécule d'adhésion intracellulaire) au niveau des cellules urothéliales a été rapportée. Elle était présente pendant la phase précoce

et débutait dès j2 avec un maximum à j4 et un retour à la normale à j13. Une augmentation était aussi observée pendant la phase tardive de j90 à j360(101).

La réponse fonctionnelle était présente dans 40% des cas entre j15- j30, et 64% des cas entre j16-j30. Pour la phase tardive 71% des souris avaient une diminution de la capacité vésicale. Il y avait une association entre l'expression de l'ICAM1 et la réponse tardive($p=0.0009$) (101).

Une autre étude retrouvait une augmentation de l'expression d'ICAM 1 dans les cellules endothéliales. Pendant la phase précoce cette augmentation débutait dès j2 avec un max à j4 puis à j16-28 et précédait ainsi la réponse fonctionnelle. Une augmentation pendant la période initiale de la phase tardive à j90 était aussi observée. ICAM1 endothéliale semble impliquée dans la pathogenèse de la réponse précoce et tardive(102).

Une réaction inflammatoire importante liée à COX-2 est observée pendant la phase précoce. L'élévation de l'expression de COX-2 dans les vaisseaux de la paroi vésicale est biphasique avec un pic à j4 et j16 associée à une vasodilatation. Pendant la phase tardive(j90-j360) aucune augmentation n'est observée et la vasodilatation était minime.(103)

Une atteinte au niveau des petits vaisseaux avec une altération de leur fonction de barrière (évaluée par la fuite d'albumine) est observée dans des modèles de souris après irradiation pendant toute la phase tardive (de 90j à 360j) mais prédominant entre 120 et 180j. Cela précède l'excès de dépôt de collagène qui est certes présent pendant toute la phase tardive après irradiation mais sa quantité est croissante et elle est maximale à 360j. Cela conforterait l'hypothèse d'une part vasculaire dans les effets tardifs de l'irradiation au niveau de la vessie(104).

Dans l'étude s'intéressant à la fonction de barrière de l'urothélium Jaal et Dorr ont trouvé une diminution des 3 types de cellules urothéliales mais prédominant pour les cellules en ombrelles durant la phase précoce à 30j de l'irradiation, et qui persistait pendant les premiers stades de la phase tardive à 90j et 120j pour revenir à une quantité normale à j180.Ce résultat est en contradiction avec la plus part de la littérature qui s'intéresse à ce sujet et à l'hypothèse du renouvellement lent de l'épithélium sauf celui de Shreiber(96). Cela s'accompagne d'une diminution de la fraction de l'urothélium présentant l'Uroplakines UPIII(105).

Une autre étude sur l'effet de l'irradiation sur la cellularité, la prolifération et l'expression de EGFR dans l'urothélium de la vessie des souris est publiée par les mêmes auteurs.

Ils ont trouvé une diminution du nombre des cellules épithéliales jusqu'à 49% du nombre initial à j31 avec un retour au nombre initial à j180 et une augmentation à j360 à 143%. La

prolifération était évaluée en utilisant l'expression de Ki-67 et elle était légèrement augmentée à j120 et 180 et franchement élevée à j240 et j360. L'élévation de l'expression de l'EGFR se retrouvait avant le retour à une cellularité normale elle était présente jusqu'à j360. Cela pourrait indiquer un rôle de EGF/EGFR dans la prolifération et la différenciation urothéliale(106)

6 ETUDE RETROSPECTIVE

6.1 Introduction

La radiothérapie externe est une option thérapeutique de référence dans le traitement du cancer de la prostate. Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'escalade de dose avec des doses allant de 74 à 80 Gy actuellement utilisées en routine.

Cette escalade de dose s'est accompagnée d'une augmentation de la toxicité au niveau rectal et urinaire, surtout dans les études les plus anciennes et avec un recul suffisant pour la toxicité urinaire.

Une évolution des techniques de radiothérapie (avec la radiothérapie conformationnelle 3D, la radiothérapie avec modulation d'intensité, la radiothérapie guidée par l'image et la protonthérapie conformationnelle 3D...) a accompagné et permis cette augmentation de la dose en offrant des possibilités d'épargne des tissus sains.

Les contraintes de dose sont intégrées par les systèmes de planification de traitement dans la phase de planification inverse lors du processus d'optimisation des plans de traitement par RCMI et elles sont évaluées par le radiothérapeute avant la validation des plans de traitement. Des efforts pour quantifier les relations entre les doses, les volumes et les toxicités ont été réalisées pour que ces contraintes de dose soient établies sur des bases radiobiologiques.

Si au niveau rectal la compréhension des relations dose volume toxicités a permis de profiter des possibilités d'épargne d'organe offertes par ces avancées techniques et limiter cette toxicité, les choses sont plus nuancées au niveau urinaire. En effet la toxicité urinaire tardive semble être un facteur limitant de la radiothérapie et les données d'une hypothétique relation dose-volume toxicité sont moins solides et non consensuelles.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces difficultés. Les patients traités pour un cancer de la prostate sont souvent âgés. Ils ont souvent des comorbidités se traduisant par une symptomatologie urinaire qui peut se confondre avec une toxicité liée au traitement. De plus, le choix des symptômes urinaires à considérer pour évaluer cette toxicité et leurs systèmes de gradation varient dans les différentes études. Il est aussi difficile d'évaluer la dose réellement reçue par un organe aussi mobile que la vessie. On évalue donc des paramètres

dosimétriques qui estiment cette dose. Choisir ces paramètres d'une manière pertinente est parfois difficile, et ils sont donc variables dans les différentes études.

Au cours de cette étude nous nous proposons d'explorer la toxicité urinaire aiguë chez des patients traités par RCMI et IGRT dans le service de radiothérapie du CHU de Limoges. Nous avons analysé les facteurs cliniques rapportés comme influants sur la toxicité urinaire et les paramètres dosimétriques dont les histogrammes dose volumes de la vessie mais surtout d'une région particulière de la vessie à savoir le trigone.

6.2 Matériels et méthode

6.2.1 Patients

L'étude inclut tous les patients ayant un cancer de la prostate traités par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le service de radiothérapie au CHU de Limoges et dont la mise en place a été réalisée entre décembre 2013 et août 2015. Le choix des patients s'est effectué à partir d'un registre informatique utilisé par les médecins depuis la mise en place de la RCMI dans le service pour le suivi de tous les patients traités par cette technique. Les patients traités avec un hypofractionnement, chez qui la radiothérapie est réalisée en complément à une curiethérapie ou ayant eu une prostatectomie n'ont pas été inclus.

6.2.2 Données cliniques

Les données cliniques pendant le traitement et à la fin du traitement des patients ont été revues à partir des observations notées par les médecins et les internes dans le système d'enregistrement et de vérification des données des patients et des traitements utilisé dans le service «Mosaïq».

Les données cliniques avant le traitement ont été revues à partir du même logiciel et du dossier informatisé commun des patients au CHU.

Les données de la maladie recueillies étaient : la classification TNM, les grades et le score de Gleason, les PSA initiales le nombre de biopsies positives à droite et à gauche.

Les données pouvant influencer la toxicité urinaire recueillies étaient : l'âge, un traitement anticoagulant ou antiagrégant, une maladie diabétique, un tabagisme.

Les toxicités urinaires aiguës pendant et à la fin du traitement ont été recueillies : une

pollakiurie, une pollakiurie nocturne, des brûlures mictionnelles, une dysurie, une hématurie et/ou une rétention urinaire aiguë. Une classification de ces données selon la ctcae4 (cf. annexes) soit directement lorsqu'elle est présente soit indirectement à partir de la description clinique a été réalisée.

L'absence de toxicité a été donnée à titre indicatif sous la forme d'une classe 0. Une rétention d'urine aiguë nécessitant une pose de sonde urinaire a été notée comme grade3. Cela ne se fait pas en pratique et n'a donc pas été pris en compte dans l'analyse statistique mais l'avantage était de ne pas perdre une information cliniquement pertinente et permettant aussi de comparer les résultats de l'étude à des résultats plus anciens utilisant la classification de la RTOG.

La présence de symptomatologie urinaire avant le traitement, lorsqu'elle est présente et précisée, a été recueillie et notée.

Les interventions qui étaient en relation avec une toxicité urinaire aiguë ont été recueillies : l'utilisation d'anti inflammatoire, l'arrêt temporaire du traitement, la diminution de la dose liée à la toxicité.

6.2.3 Traitements

6.2.3.1 Hormonothérapie

Certains patients ont eu une hormonothérapie concomitante. Les données sur ce traitement ont été recueillies sous la forme d'une variable qualitative à 2 modalités pour évaluer une éventuelle association avec la toxicité urinaire aiguë. Lorsque ces patients ont reçu ce traitement ils ont été répartis en 2 sous-groupes : hormonothérapie courte (≤ 6 mois) et hormonothérapie longue (2 à 3 ans).

6.2.3.2 Radiothérapie

Les patients sont installés en décubitus dorsal (un cale-genoux et cale-pieds comme système de contention). Le scanner dosimétrique a été réalisé avec des coupes de 3 mm Le traitement était fait avec une ampoule rectale vide et une vessie mi-pleine, les patients devaient aller aux toilettes une heure avant le traitement puis boire un verre d'eau.

Tous les patients ont été irradiés avec un fractionnement classique à 2 Gy par séance. Les doses prescrites au niveau de la prostate étaient de 74 Gy et 76 Gy (et de 72 Gy pour un seul patient). Au niveau des vésicules séminales, lorsqu'elles étaient traitées pour un risque

d'atteinte ou pour une invasion, les doses prescrites variaient de 46 Gy jusqu'à la même dose que la prostate. La dose prescrite au niveau des aires ganglionnaires ilio-obturbateurs, iliaques internes et iliaques externes était de 46 Gy et un boost de 10 Gy était prescrit au niveau d'une atteinte macroscopique.

Les PTV au niveau de la prostate et des vésicules séminales étaient une extension des CTV de 10 mm dans toutes les directions sauf en postérieur ou elle était de 5 mm. Le PTV ganglionnaire était une extension dans tous les sens du CTV ganglionnaire de 5 à 10 mm.

Les contraintes de doses utilisées pour les organes à risque étaient :

- au niveau de la vessie un $V60 \leq 50\%$ et un $V70 \leq 25\%$
- au niveau du rectum (la paroi rectale) un $V60 \leq 50\%$ un $V70 \leq 25\%$ et $V74 \leq 5\%$
- au niveau des têtes fémorales jusqu'aux grands trochanters respectifs un $V50 \leq 10\%$

Les plans de traitements étaient faits par les physiciens sur une console de planification du traitement Eclipse.

Tous les patients ont été traités par radiothérapie guidée par image avec mise en place de grains d'or intra-prostatique, avant le traitement par radiothérapie, et recalage quotidien.

Le traitement était effectué avec un accélérateur linéaire Clinac iX de Varian.

6.2.4 Analyse des histogrammes dose volumes

La paroi externe de la vessie a été contournée. L'OAR vessie était obtenue soit en considérant ce contour comme la limite d'un volume plein soit en rajoutant une marge interne permettant d'obtenir le volume de la paroi vésicale considérée aussi comme OAR. Ces volumes ont été utilisés pour l'optimisation du traitement. Ils ont été recontourés pour avoir une information plus homogène sur ces volumes.

Trois indicateurs ont été construits pour évaluer le trigone comme organe à risque dans l'étude. Pour la construction du premier volume nommé paroi trigone ou trigone anatomique, on a commencé par la délimitation de la partie distale des deux uretères jusqu'à leurs abouchements au niveau de la vessie. Le volume était défini alors comme la partie de la paroi de la vessie de forme triangulaire limitée par l'abouchement des uretères et de l'urètre. Le deuxième nommé trigone était une extension du premier de 10 mm en avant en haut et de 5 mm en arrière. Le troisième nommé trigone-PTV correspondait au 2ème volume (trigone) auquel on a soustrait le PTV.

Pour chaque patient les histogrammes doses volumes de ces volumes ont été calculés sur les consoles avec le plan de traitement utilisé lors de la planification. Une transformation de ces histogrammes en tableaux a été faite pour faciliter l'analyse statistique des données. Les valeurs de ces volumes en mm³ (à partir des HDV absolus) et en pourcentage (à partir des HDV relatifs), la dose maximale en Gy, la dose moyenne en Gy et la dose minimale en Gy ont été extraites. Des paliers de 10 Gy ont été utilisés pour extraire les volumes absolus, en mm³, et relatifs, en % du volume total, recevant une dose allant de 10 Gy à jusqu'à 40 Gy et des paliers de 5 Gy de 40 jusqu'à 78 Gy pour la vessie. Des paliers de 5 Gy ont été utilisés pour extraire les volumes absolus en mm³, et relatifs en % du volume total, recevant une dose allant de 10 Gy à jusqu'à 70 Gy et des paliers de 1 Gy de 70 Gy à jusqu'à 79 Gy pour les volumes correspondant au trigone.

6.2.5 Statistiques

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce aux logiciels d'analyses statistiques Statview® (SAS Institute V5.0). Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. Pour l'étude des relations entre les différentes variables, les tests suivants ont été utilisés : tests de Mann-Whitney pour la comparaison des variables continues, Chi² ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.

6.3 Résultats

6.3.1 Population

35 patients ont été traités par RCMI et IGRT pour un cancer de la prostate et ont été inclus dans l'étude. 51,5% avaient un cancer à haut risque et 35% un cancer à risque intermédiaire. Le Tableau 1 présente le détail de la maladie dans cette population.

Tableau 1 Caractéristiques du cancer de la prostate dans la population

	Pourcentage	Nombre de patient (N total=35)
TNM		
Tx	2.9%	1
T1	37.1%	13
T2	40%	14
T3	20%	7
T4	0	0
Nx	2.9%	1
N0	82.9%	29
N1	14.3%	5
Mx	2.9%	1
M0	97.1%	34
M1	0	0
PSA		
PSA<10	58.8%	20
10<=PSA<20	14.7%	5
PSA>20	26.5%	9
Score de Gleason		
SG 6	45.5%	15
SG 7	42.4%	14
SG 3+4	30.3%	10
SG 4+3	12.1%	4
SG>7	12.1%	4
SG 8	6.1%	2
SG 9	6.1%	2
Classification d'AMICO		
Bas risque	28.6%	10
Risque intermédiaire	35%	7
Haut risque	51.5%	18

L'âge médian des patients était de 72 ans [58-82], 6 (17%) patients étaient diabétiques, 13 (37%) avaient un traitement anticoagulant et ou un traitement antiagrégant et 6 (17%) avaient

un antécédent de résection transurétrale de la prostate.

6.3.2 Traitements

6.3.2.1 Hormonothérapie

Soixante-huit pourcent des patients ont eu une hormonothérapie [tableau2](#).

Tableau 2 Hormonothérapie

	Pourcentage	Nombre de patient
Pas d'hormonothérapie	31.4%	11
Hormonothérapie	68.6%	24
HT courte	25.7%	9
HT longue	42.9%	15

6.3.2.2 Prescription de la radiothérapie

Comme on l'a vu dans la partie population les patients inclus appartenait à des groupes à risque divers. De plus chez certains il y avait une atteinte ganglionnaire et chez d'autres un risque d'atteinte varié. Il en était de même pour les vésicules séminales.

Cette variabilité dans la population explique la différence observée dans les volumes traités au niveau du tableau 3 où uniquement 17% des patients ont été traités sur la prostate seule.

Tableau 3 Les volumes irradiés

	Pourcentage	Nombre de patient
Prostate seule	17.1%	6
Prostate et VS	48.6%	17
Prostate et VS et ganglion	25.7%	9
Prostate et ganglion	8.6%	3

Les doses prescrites au niveau de ces volumes étaient assez diversifiées aussi.

Soixante-deux pourcent ont eu une irradiation prostatique à 76 Gy.

Vingt-cinq pourcent des patients n'ont pas été irradiés au niveau des VS, 54.3% ont eu une irradiation à 46 Gy à ce niveau, 20,7% ont reçu la même dose que celle prescrite au niveau de la prostate. 34% des patients ont eu une irradiation des aires ganglionnaires pelviennes.

Tableau 4 Doses prescrites

Dose en Gy	Pourcentage	Nombre de patient
Prostate		
76 Gy	62.8%	22
74 Gy	34.3%	12
72 Gy	2.9%	1
Vésicules séminales		
76 Gy	8.6%	3
74 Gy	11.4%	4
46 Gy	54.3%	19
0	25.7%	9
Ganglions		
56 Gy	2.9%	1
46 Gy	31.4%	11
0 Gy	65.7%	23

6.3.3 Toxicité aiguë de la radiothérapie :

La toxicité urinaire aiguë de grade 2 était de 17.1% et celle de "grade 3" de 8.6% alors qu'au niveau digestif la toxicité aiguë de grade 2 était de 14.3% et il n'y avait pas de toxicité de grade 3.

Tableau 5 Toxicités urinaires et digestives aiguës

Toxicité urinaire aiguë	%	N	Toxicité digestive aiguë	%	N
Grade 0	22,9	8	Grade 0	57,1	20
Grade 1	51,4	18	Grade 1	28,6	10
Grade 2	17,1	6	Grade 2	14,3	5

Grade 3	8,6	3			
Grade 0-1	74,3	26	Grade 0-1	85,7	20
Grade 2-3	25,7	9	Grade 2-3	14,3	5

La toxicité urinaire de grades 1 et 2 était souvent en rapport avec une symptomatologie de type irritatif.

Tableau 6 symptômes urinaires irritatifs

Pollakiurie	%	N	Brulures mictionnelles	%	N
Grade 0	28.6	10	Grade 0	60	21
Grade 1	48.5	17	Grade 1	34.3	12
Grade 2	22..9	8	Grade 2	5.7	2

La toxicité de grade 3 était quant à elle liée à un syndrome obstructif puisque 2 patients ont eu une rétention urinaire pendant le traitement par RTH avec un arrêt temporaire du traitement de 2 et 4 j et un patient a eu une rétention urinaire pendant le premier mois après la fin de traitement.

6.3.4 Paramètres dosimétriques de la vessie et toxicité urinaire aiguë

6.3.4.1 Le Volume Vessie (organe plein)

Le volume moyen de la vessie était de 347.49 cc et les doses moyennes reçues étaient de 77.43 Gy pour la dose max et de 32.90 Gy pour la dose moyenne.

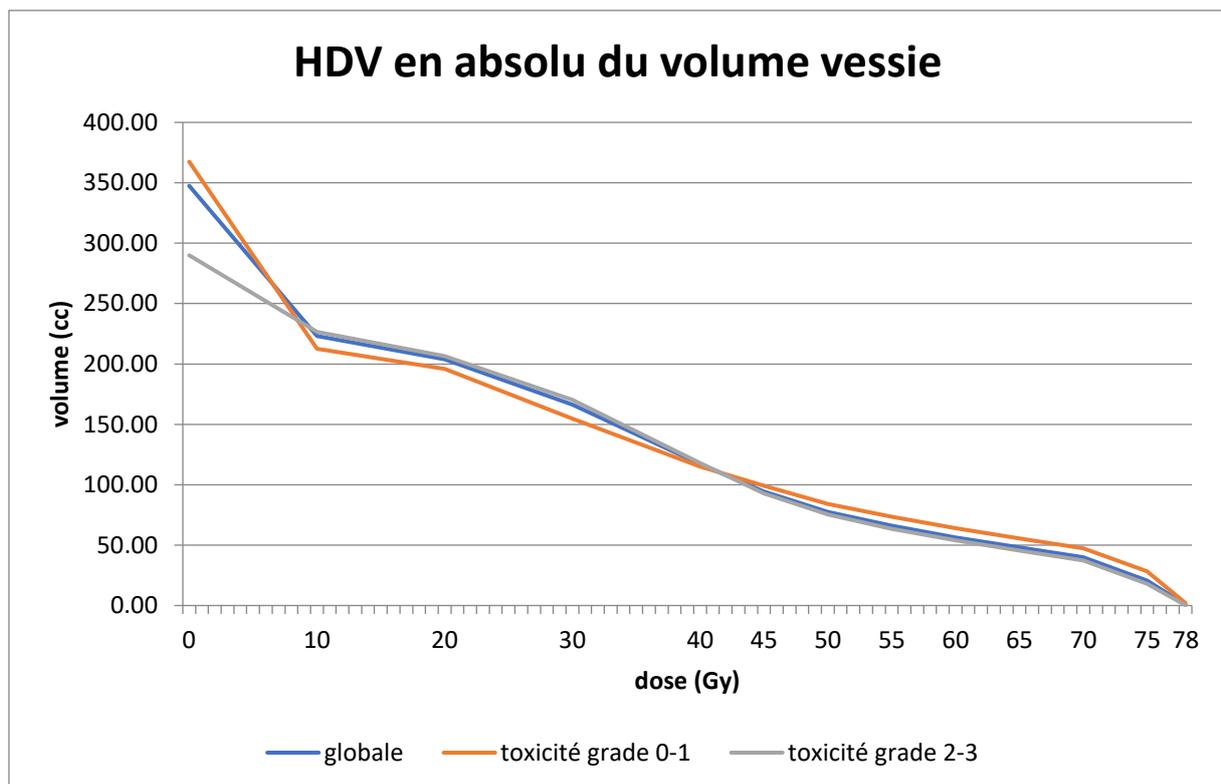
	N	MOY	MIN	MAX
Volume en cc	35	347,49	115,9	849,2
Dose max en GY	35	77,43	73,65	81,83
Dose moy en Gy	35	32,90	12,47	57,95

Aucune différence significative n'a été retrouvée pour ses variables entre les patients ayant présenté une toxicité urinaire de grade \geq 2 et les autres.

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	367,4	115,9	849,2	9	289,97	158	465,5	0,274
Dose max en Gy	26	77,12	73,65	80,43	9	78,33	75,17	81,83	0,168
Dose moy en Gy	26	30,90	12,47	57,95	9	38,66	21,34	55,11	0,136

6.3.4.1.1 HDVs en absolu

Les courbes représentant les HDVs moyens de la population globale, des patients avec une TU ≥ 2 et ceux avec une TU < 2 semblent confondues.



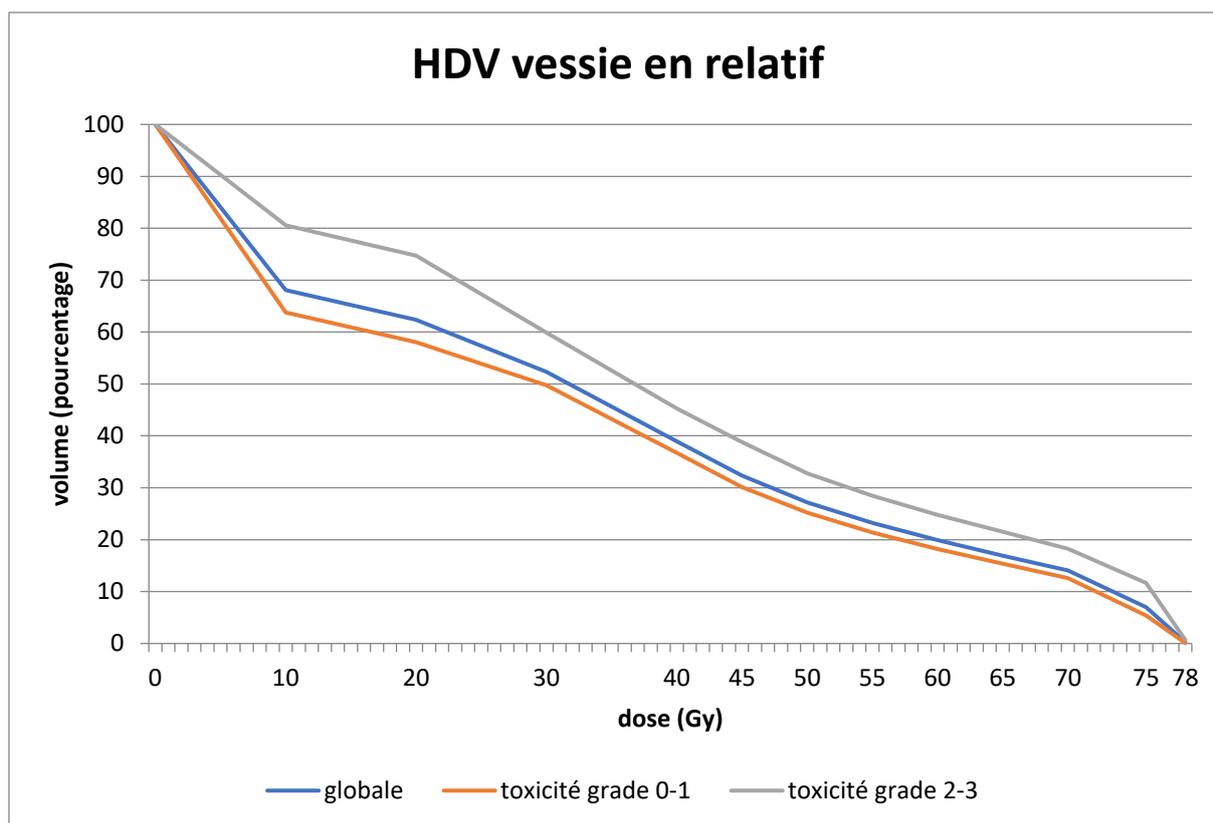
Le test de Mann-Whitney n'a retrouvé aucune différence significative entre les volumes en absolu chez les patients avec et sans toxicité de grade ≥ 2 pour tous les paliers de dose de 10 à 78 Gy. Quelques résultats sont dans le tableau ci-dessous, les résultats complets sont au niveau des annexes.

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V30	26	154,74	102,21	232,07	9	170,38	39,4	574,1	0,406
V50	26	84,01	52,79	123,06	9	75,40	28,18	199,34	0,163
V60	26	63,92	35,43	82,37	9	53,84	20,48	107,66	0,141
V65	26	55,65	29,26	73,85	9	45,55	16,77	93,71	0,083
V70	26	47,30	23,37	64,65	9	37,39	13,04	78,83	0,07
V75	26	28,40	0,02	50,26	9	17,89	0	53,01	0,141
V78	26	2,06	0	12,45	9	0,25	0	3	0,191

Le tableau complet dans les annexes.

6.3.4.1.2 HDVs en relatif

Les HDVs moyens du volume « vessie » chez la population globale, des patients ayant présenté une toxicité urinaire de grade ≥ 2 et les patients avec une toxicité < 2 semblent indiquer que le pourcentage de volume recevant au moins une certaine dose (Vx) était plutôt plus important chez les patients avec une toxicité de grade ≥ 2 et cela pour tous les paliers de dose (fig. ci-dessous). Cependant le test Man-Whitney montre que cette différence n'était significative que pour les V65, V70 et V75.



Le V65 moyen pour la population globale était de 16.96%. Il était significativement plus grand en moyenne chez les patients avec une $TU \geq 2$ ($V65_{moy} = 21.54\%$) que pour ceux avec une $TU < 2$ ($V65_{moy} = 12.6\%$) (avec un $p = 0.042$). Il en était de même pour les V70 et V75 ou ils étaient respectivement de 18.27% et 11.7% chez les patients avec une $TU \geq 2$ et de 14.05% et 7% chez les patients avec une $TU < 2$ avec un $p = 0.038$ et 0.026 .

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V65	26	15,33	3,35	44,08	9	21,54	9,05	36,12	<u>0,042</u>
V70	26	12,60	2,38	38,11	9	18,27	7,23	31,48	<u>0,038</u>
V75	26	5,37	0	27,76	9	11,70	0	22,02	<u>0,026</u>

Le tableau complet dans les annexes.

6.3.4.2 Le Volume Paroi de la Vessie

Le volume moyen du "volume paroi vessie" pour les 35 patients était de 94.24cc, la dose max reçue était de 77.25 Gy en moyenne et la dose moyenne reçue était de 34,51 Gy en moyenne.

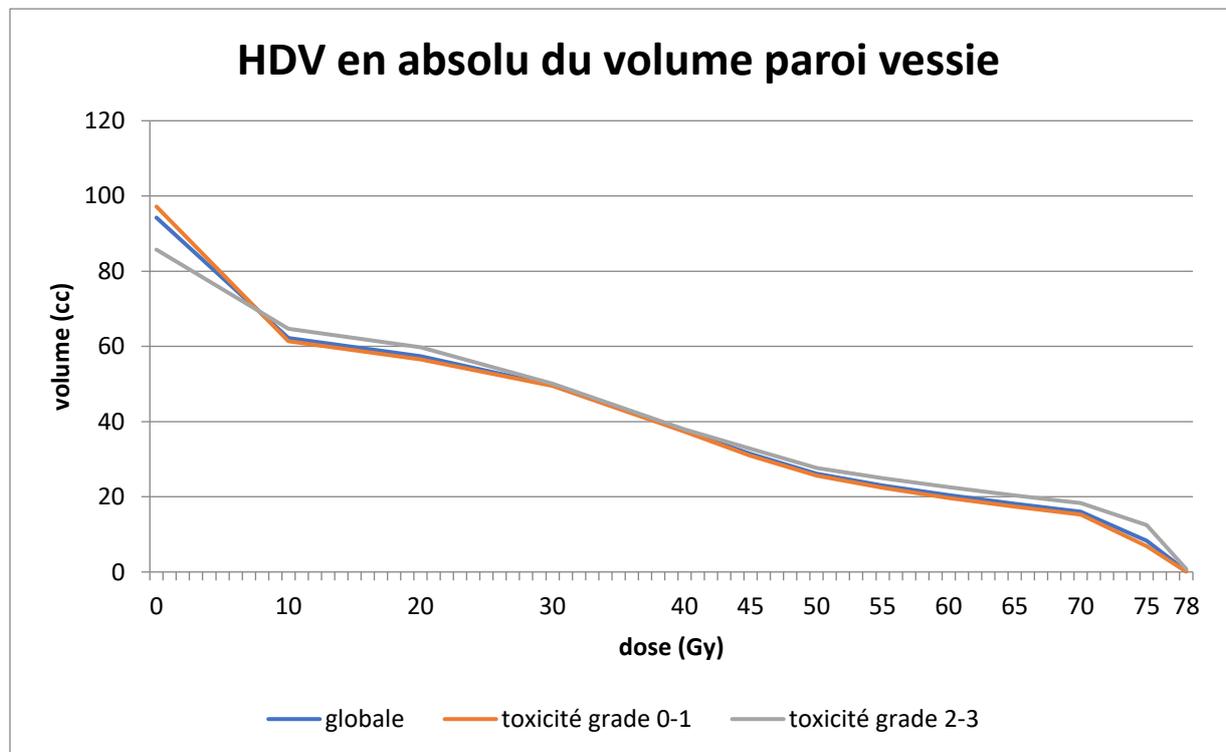
	N	Moy	Min	Max
Volume en cc	35	94,24	50,4	182,7
Dose max en Gy	35	77,25	73,6	79,84
Dose moy en Gy	35	34,51	15,76	55,22

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients avec et sans une TU \geq 2 pour ces 3 paramètres dosimétriques.

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	97,18	50,4	182,7	9	85,72	58,2	118,6	0,308
Dose max en Gy	26	77,04	73,6	79,27	9	77,88	75,17	79,84	0,186
Dose moy en Gy	26	32,77	15,76	55,22	9	39,52	24,12	55,03	0,113

6.3.4.2.1 HDVs en absolu

Les courbes représentant les HDVs moyens de la population globale, des patients avec une TU \geq 2 et ceux avec une TU $<$ 2 ne semblaient pas être différentes.



Le V75 moyen de la population globale était de 8.33cc. Il était significativement plus grand,

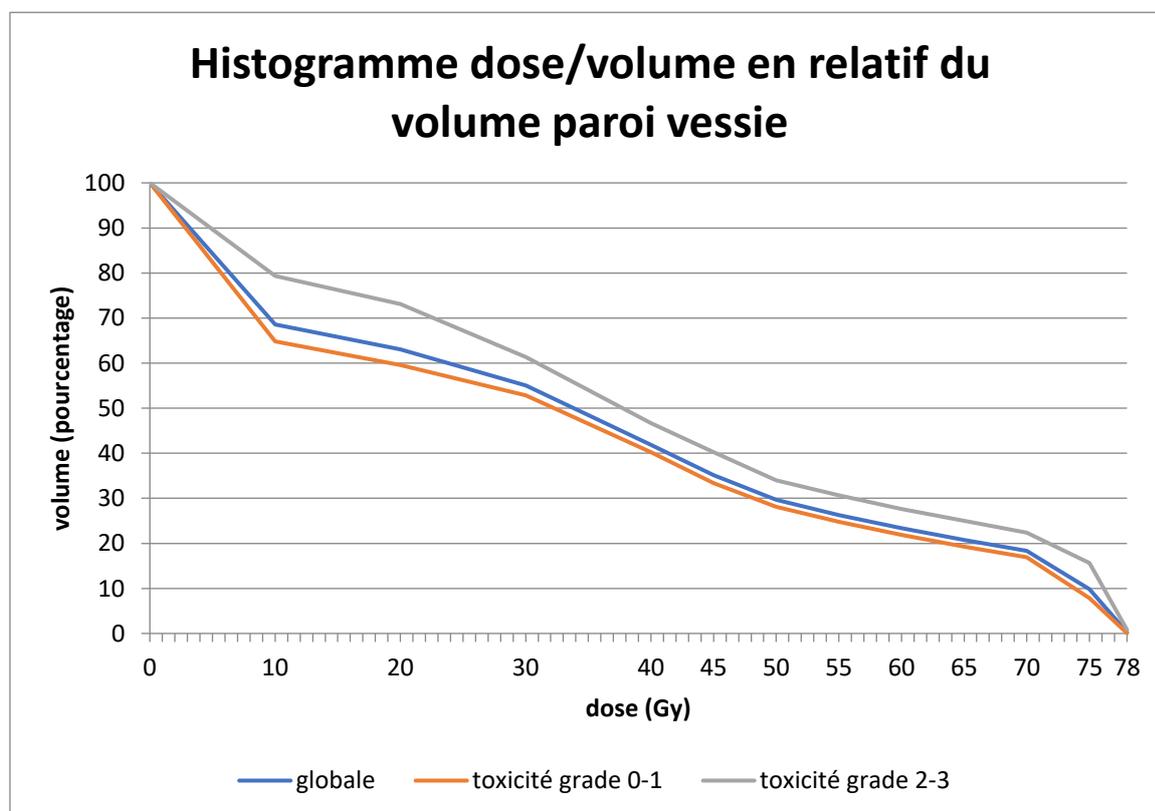
12.48 cc, chez les patients ayant présenté une TU \geq 2 que chez les patients avec une TU $<$ 2, 6.89cc avec un p=0.031.

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V65	26	17,38	8,49	30,99	9	20,38	11,42	28,51	0,113
V70	26	15,24	7,1	27,5	9	18,28	10,05	26,18	0,076
V75	26	6,89	0	21,67	9	12,48	0,02	22,49	0,031
V78	26	0,07	0	0,59	9	0,77	0	4,52	0,065

Tableau complet dans les annexes

6.3.4.2.2 HDVs en relatif

Les pourcentages de volume ayant reçu au moins une dose donnée semblaient en moyenne plus importants chez les patients ayant présenté une TU \geq 2 pour tous les paliers de doses.



La différence n'était cependant significative que pour le V70 (p=0.045) et le V75 (p=0.021) après réalisation du test de Mann-Whitney.

Le V70 moyen de la population globale était de 18.31% et il était significativement supérieur chez les patients avec une TU ≥ 2 où il était de 22.35% que chez les patients avec une TU < 2 où il était de 16.92%.

Il en était de même pour le V75 où il était en moyenne de 9.86% dans la population globale et de 15.64% chez les patients avec une TU ≥ 2 et de 7.86% chez les patients avec une TU < 2 .

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V65	26	19,28	7,88	39,29	9	24,98	12,78	35,95	0,064
V70	26	16,92	6,4	35,22	9	22,35	11,25	30,58	0,045
V75	26	7,86	0	27,87	9	15,64	0,02	25,26	0,021
V78	26	0,08	0	0,59	9	0,82	0	4,29	0,051

Tableau complet dans les annexes

6.3.5 Paramètres dosimétriques du trigone vésical et toxicité urinaire aiguë

6.3.5.1 Le Volume Paroi Trigone (volume anatomique)

Le volume "anatomique" paroi trigone présentait chez les 35 patients un volume moyen de 6.81cc, la dose max reçue était en moyenne de 76.59 Gy et la dose moy reçue était en moyenne de 58.86 Gy.

	N	Moy	Min	Max
Volume en cc	35	6,81	3,4	14,9
Dose max en Gy	35	76,59	72,86	79,74
Dose moyenne en Gy	35	58,86	25,64	75,63

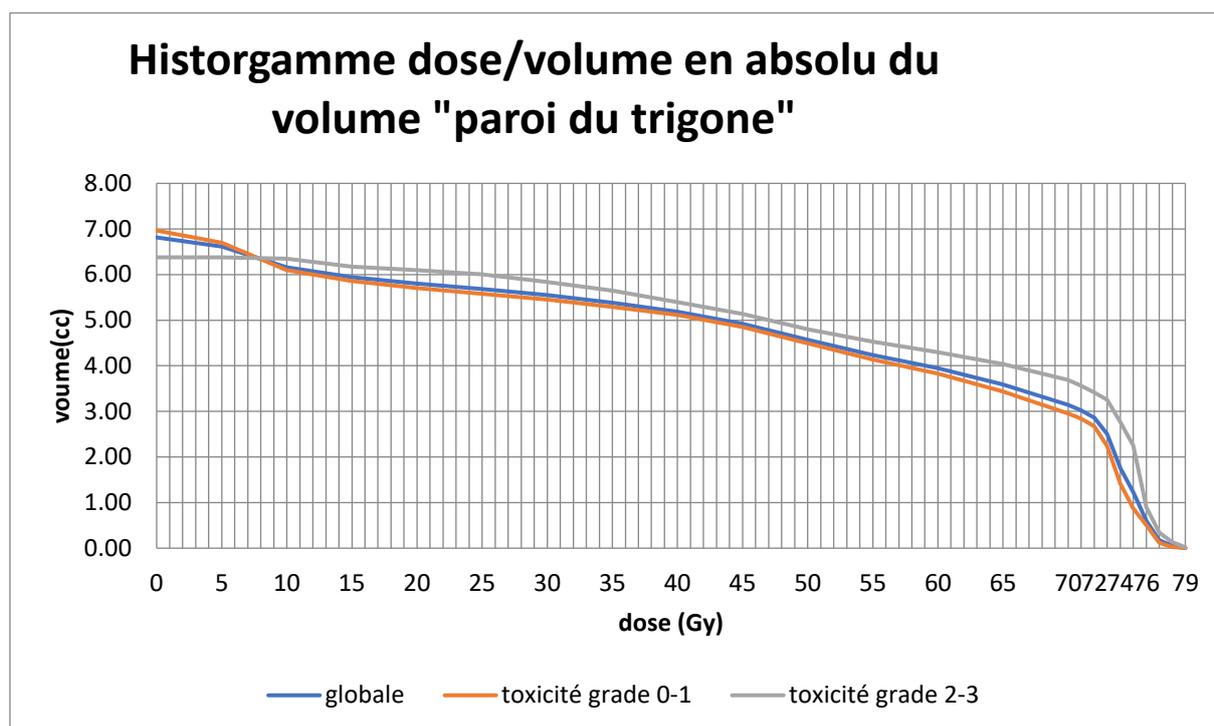
Le test de Mann-Whitney n'a pas retrouvé une différence significative dans les volumes, les doses max et les doses moyennes reçues au niveau du "volume paroi trigone" entre les patients ayant présenté une toxicité de grade ≥ 2 ou non.

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	6,97	3,4	14,9	9	6,38	3,7	10,6	0,584
Dose max en Gy	26	76,32	72,86	79,3	9	77,36	74,53	79,74	0,152
Dose moy en Gy	26	57,15	25,64	73,5	9	63,8	52,13	75,63	0,274

6.3.5.1.1 HDVs en absolu

Pour les variables en absolu du Volume paroi trigone on a construit un "HDV moyen" pour la population globale, les patients avec et sans une toxicité urinaire de grade ≥ 2 . Figure ci-dessous

Les volumes, pour chaque palier de dose, à partir de 10 Gy semblaient plus importants chez les patients ayant eu une toxicité de grade ≥ 2 .

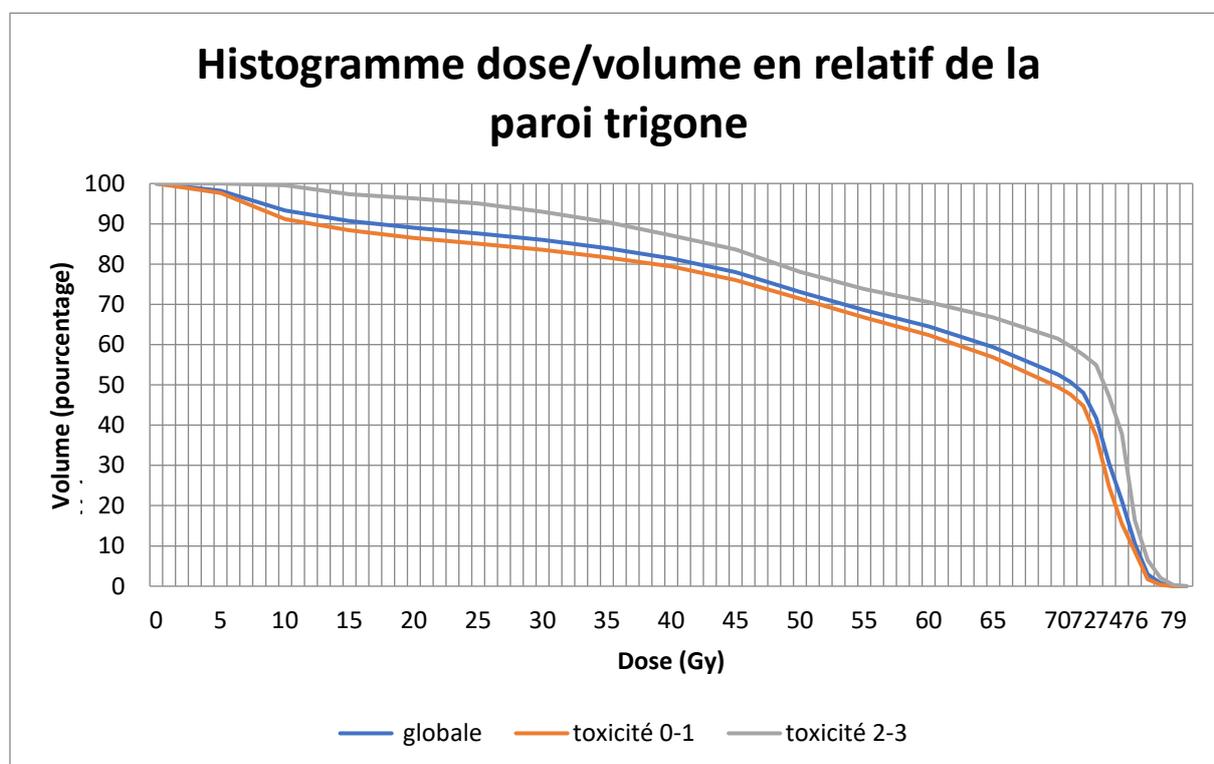


Cette différence, après la réalisation du test de Mann-Whitney pour tous les paliers de dose (tableau complet dans les annexes), n'était significative que pour les V74 et V75. Pour la V74 le volume moyen était de 2.76 cc chez les patients avec une toxicité de grade ≥ 2 et semblait être significativement ($p=0.011$) plus important que le volume moyen, 1.41cc, chez les patients avec une toxicité de grade < 2 . De même pour le V75 moyen chez les patients avec (2.25cc) et sans (0.88cc) cette toxicité (avec $p=0.027$).

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V60	26	3,83	1,56	7,1	9	4,30	2,34	7,21	0,282
V65	26	3,44	1,1	7,1	9	4,04	2,13	6,69	0,257
V70	26	2,96	0,42	7,04	9	3,68	1,9	6,03	0,136
V74	26	1,41	0	3,94	9	2,76	0,55	5,2	0,011
V75	26	0,88	0	3,72	9	2,25	0	4,7	0,027

6.3.5.1.2 HDVs en relatif

Les volumes relatifs moyens des variables V5 jusqu'à V79 chez les patients ayant présenté une toxicité urinaire de grade ≥ 2 vs grade 0 ou 1 sont représentés d'une façon schématique sous la forme "d'histogramme dose/volume moyen" ci-dessous.



La densité de probabilité des variables V74 et V75 n'était significativement pas la même chez les patients ayant eu une toxicité urinaire de grade ≥ 2 ou non.

Le volume moyen relatif V74 était de 30.5% dans la population globale et il était de 24.75% et 47.13% respectivement chez les patients sans et avec une toxicité de grade 2 ou plus. Avec un p de 0.035 le test de Mann-Whitney a permis de conclure que le volume recevant au moins 74 Gy (V74) était plutôt plus grand chez les patients présentant cette toxicité. De même pour le V75, il était significativement (p= 0.049) plus grand chez les patients avec une toxicité de grade ≥ 2 (volume moyen 37.81%) que chez les patients sans cette toxicité (volume moyen 15.43%).

Aucune autre différence significative n'a été retrouvée pour les autres paliers de doses.

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V60	26	62,41	12,47	100	9	70,50	48,69	100	0,257
V70	26	49,51	5,97	99,45	9	61,48	38,92	100	0,163

V74	26	24,75	0	72,6	9	47,13	8,32	100	<u>0,035</u>
V75	26	15,43	0	64,32	9	37,81	0	89,68	<u>0,049</u>

Tableau complet dans les annexes

6.3.5.2 Le Volume Trigone (volume avec extension)

Pour la population globale le volume moyen était de 26.44 cc, la dose Max reçue moyenne était de 76.44 Gy et la dose Moy moyenne était de 58.49 Gy.

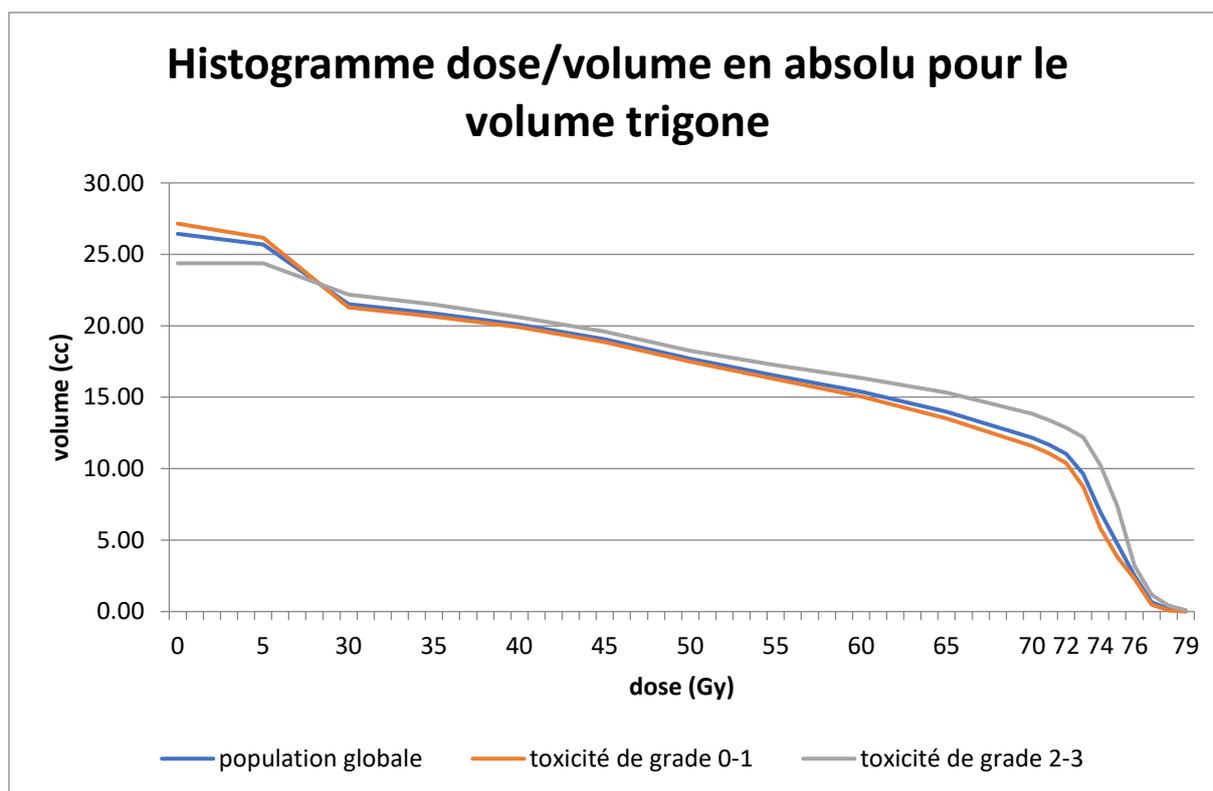
	N	Moy	Min	Max
Volume en cc	35	26,44	12,9	53,3
Dose max en Gy	35	76,44	62,95	81,08
Dose moyenne en Gy	35	58,49	26,5	75,11

Aucune différence significative n'était retrouvée pour ces trois variables entre les patients avec une toxicité de grade \geq 2 vs TU $<$ 2.

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	27,15	12,9	53,3	9	24,38	14,7	37	0,485
Dose max en Gy	26	76,66	72,96	79,6	9	75,8	62,95	81,08	0,94
Dose moy en Gy	26	56,84	26,5	73,15	9	63,26	53,01	75,11	0,308

6.3.5.2.1 HDVs en absolu

Sur les HDVs moyens en absolu chez les patients avec une toxicité urinaire de grade \geq 2, il semblait exister une très minime tendance à un volume plus important à partir du palier 30 Gy qui s'élargissait à partir des 55 Gy pour être plus nette.



Le test de Mann-Whitney a montré une différence significative pour le palier V74 avec un $p=0.017$. Le volume moyen recevant au moins 74 Gy semblait plus important chez les patients avec une $TU \geq 2$ que chez les patients avec une $TU < 2$ où il était respectivement de 10,25cc et 5.82cc.

Aucune autre différence n'était significative pour les autres paliers.

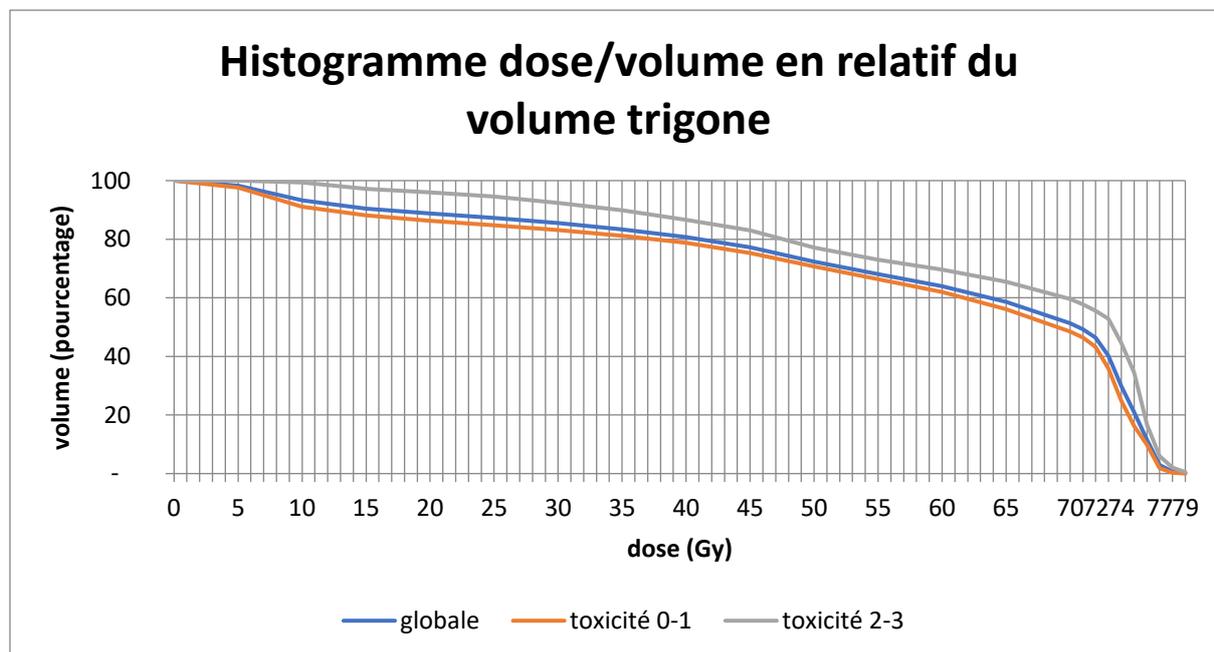
	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	27,15	12,9	53,3	9	24,38	14,7	37	0,485
Dose max en Gy	26	76,66	72,96	79,6	9	75,8	62,95	81,08	0,94
Dose moy en Gy	26	56,84	26,5	73,15	9	63,26	53,01	75,11	0,308
V45	26	18,86	9,61	32,13	9	19,58	14,7	29,48	0,473
V60	26	15,06	7,05	30,89	9	16,35	9,9	23,91	0,274
V70	26	11,59	3,24	27,98	9	13,86	8,05	22,4	0,174
V74	26	5,82	0	14,27	9	10,25	2,27	20,64	0,017

Tableau complet dans les annexes

6.3.5.2.2 HDVs en relatif

A partir des HDVs moyens en relatif du volume trigone de la population globale, des patients avec une $TU \geq 2$ et ceux avec une $TU < 2$, les pourcentages de volumes recevant au moins une

certaines doses (V_x) semblaient plus importantes chez les patients avec une $TU \geq 2$ pour les différents paliers de doses de 5 Gy à 79 Gy.



Le test de Mann-Whitney réalisé pour tous les paliers de doses (le tableau complet est dans les annexes) a retrouvé une différence significative pour les V_{73} et V_{74} (respectivement avec un p de 0,045 et 0,035) pour la toxicité urinaire. Le V_{73} global était de 40,18%. Le V_{73} chez les patients avec une $TU \geq 2$ était de 52,79% et il était significativement supérieur à celui des patients avec une $TU < 2$ qui était de 35,82%. Pour le V_{74} , le volume moyen de la population globale était de 29,85% et il était significativement supérieur chez les patients présentant une $TU \geq 2$, où le V_{74} moyen était de 44,55%, que chez ceux avec une $TU < 2$, où il était de 24,77%.

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V60	26	62,00	14,85	99,99	9	69,60	50,18	100	0,227
V65	26	56,15	11,14	96,86	9	65,50	45,43	100	0,152
V70	26	48,44	8,12	89,44	9	59,54	39,68	99,94	0,131
V73	26	35,82	0	74,06	9	52,79	35,02	96,76	0,045
V74	26	24,77	0	71,1	9	44,55	8,88	92,01	0,035

6.3.6 Volume Trigone moins PTV

Le volume moyen du volume trigone-PTV était de 13,41cc [0,4 ; 48,8], la dose Max reçue était en moyenne de 74,95 Gy [71,64 ; 81,8] et la dose Moy reçue était de 48,86 Gy [15,81 ; 74,81] en moyenne.

	N	Moy	Min	Max
Volume en cc	35	13,41	0,4	48,8
Dose Max en Gy	35	74,95	71,64	81,08
Dose Min en Gy	34	26,65	3,27	68,05
Dose Moy en Gy	35	48,86	15,81	74,31

Après réalisation du test de Mann-Whitney on a trouvé que la dose Max reçue était significativement différente selon la TU et que pour les patients avec une TU ≥ 2 elle était plutôt plus importante (Dose Max de 76.09 Gy en moyenne) que chez les patients avec une TU < 2 (Dose Max de 74.56 Gy en moyenne)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	p-value
Volume en cc	26	14,36	0,4	48,8	9	10,68	0,4	19,2	0,417
Dose Max en Gy	26	74,56	71,64	78,68	9	76,09	74	81,08	0,038
Dose Min en Gy	26	25,42	3,27	59,17	8	30,64	8,49	68,05	0,372
Dose Moy en Gy	26	47,74	15,81	74,31	9	52,11	37,89	74,11	0,734

Pour tous les paliers de doses, qu'ils soient en relatif ou en absolu, uniquement le V72 en relatif était significativement différent entre les patients avec une TU ≥ 2 et ceux avec une TU < 2 ($p=0.045$), et il était plutôt plus important chez les premiers avec une moyenne à 14.67% que chez les seconds avec une moyenne à 5.8%.

En absolu

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 0-1				
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	p-value
V70	26	1,18	0	4,96	9	1,41	0,05	3,85	0,29
V75	26	0,02	0	0,27	9	0,19	0	0,99	0,224

En relatif

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	p-value
V70	26	12,39	0	62,78	9	19,96	4,89	99,68	0,163
V72	26	5,82	0	34,28	9	14,67	2,02	93,25	0,045
V75	26	0,21	0	2,27	9	3,53	0	25,85	0,327

6.4 Discussion

6.4.1 Quelques études décrivant la toxicité urinaire aiguë

Le tableau ci-dessous présente une vue d'ensemble sur la toxicité urinaire aiguë dans plusieurs études avec des doses allant de 65 Gy (pour les plus anciennes) à 86.4 Gy, notre étude est en dernière ligne.

Toxicité urinaire aiguë %										
	N	Dose		Pas de tox	Grade 0-1	Grade 2	Grade 3	Grade 2-3	Grade 4	Variabes corrélées à la toxicité
Yang et al 1996 (107)	36	65-70 Gy	RTOG		61	36	3	39		
Chou et al 2000 (108)	52	66-6-72 Gy			67	33	0	33		Volume CTV
Michalski (109)2000, Ryu et al (110) 2002	449	68.4-79.2 Gy		23	73	26	1	27		V Référence >30% HT
Bey et al (111)	164	66-80 Gy		13	48	52	0	52		CTV incluait VS
Beckendorf et al 2004 (32)	153	70 Gy		10.5	64	31	4	35		Volume PTV
	153	80 Gy		14	63	29	7	36		
Storey et al 2000 (112)	98	70 Gy	RTOG	20	63	31	3	34	1	
	91	78 Gy	RTOG	22	64	22	4	26	1	
Lebesque et al 2003 (113)	606	68/78 Gy			47	41	13	54		Grade avt ttt+ HT+ RTUP diminue le risque
Nuyttens et al 2002(114)	64	<=72		37	67	33	0	37	0	
		>=76		34	58	47	0	47	0	
Lips et al 2008 (115)	331	76 Gy RCMI + IGRT	CTCAE 2	6	50	47	3	50		
Fonteyne et al 2009(116)		74-78 Gy RCMI+/- IGRT			42	42	8	50		Volume PTV, RTUP diminue le risque
Zelevsky 2002(117)	772	81 Gy-86.4 RCMI		33	71	28	1	29		
Cette étude	35	74 Gy-76 Gy		25.7	74.2	17.4	8.57	25.7		

On va présenter d'autres détails sur ces études dans cette section pour pouvoir comparer nos résultats d'une manière descriptive par rapport à la littérature. On décrit les données concernant les doses et surtout les volumes traités qui ne sont pas présentés dans ce tableau et qui diffèrent d'une étude à une autre.

Le premier essai du tableau, publié par Yang et al, est un essai randomisé à Chicago entre RTH 2D et RTC3D avec des doses d'irradiation entre 65 et 70 Gy au niveau de la prostate avec une marge de 1 cm (les vésicules séminales étaient traitées jusqu'à 46 Gy si nécessaire). La toxicité de grade 0-1 était à 61% et la toxicité ≥ 2 était à 39%. Aucune différence entre les 2 techniques n'était significative(107).

Dans l'essai d'escalade de dose de la University of California (publié par Chou et al deuxième ligne du tableau), la prostate était traitée seule avec une marge de 1 à 1.5 cm dans 79% des cas et avec les vésicules séminales dans 21% des cas, avec des doses de 72 et 80 Gy avec 1.8 Gy/ fr. La toxicité aiguë était plus importante chez les patients avec un CTV plus grand (les patients traités au niveau des VS) surtout la toxicité digestive avec un $p=0.05$. Malheureusement ce résultat n'était pas plus détaillé pour la vessie. Aucun effet dose n'est retrouvé(108).

L'essai de faisabilité de l'escalade de dose du RTOG a été réalisé avec 3 niveaux de doses (68.4 Gy, 73.8 Gy et 79 Gy, 1.8 Gy / fraction) appliqués à 2 groupes selon le risque d'atteinte des VS (le premier groupe a été traité sur la prostate uniquement et le deuxième au niveau de la prostate et les VS). Aucune différence de toxicité urinaire aiguë n'était observée entre les patients traités avec ou sans escalade de dose. Cependant lorsque plus de 30% de la vessie recevait plus que la dose référence du palier, il y avait une augmentation du RR=2.16 ($p=0.013$) pour la toxicité urinaire aiguë, et de même si les patients ont reçu une hormonothérapie néoadjuvante avec un RR à 2.46 ($p=0.006$) (110) (109).(3ème ligne du tableau).

Un essai français de faisabilité de l'escalade de dose par RTC3D a inclus 164 patients, un premier groupe (46 patients) a été traité avec des doses de 66-70 Gy et un deuxième groupe(118patients) à 74-80 Gy. Les vésicules séminales n'étaient pas traitées chez les patients à bas risque. Les marges étaient de 1.5 cm puis réduites à 1cm après 46 Gy sauf en postérieure ou elle était toujours de 0.5cm. La toxicité aiguë était plus importante lorsque le CTV incluait les VS(111).

Dans l'essai randomisé d'escalade de dose du GETUG de 70 Gy à 80 Gy le PTV incluait la prostate et les VS avec une marge de 1 à 0.5 cm jusqu'à 46 Gy puis réduit à la prostate avec les mêmes marges. Les contraintes de doses au niveau de la paroi de la vessie sont : une dose Max <70 Gy, V62 <50% pour le bras 70 Gy et une dose Max< 80 Gy et V70 <50% pour le bras à 80 Gy (32).

La toxicité de grade 1 était observée chez 54% des patients, de grade2 chez 38.5% des patients et de grade 3 chez 7.5% des patients. Aucune corrélation entre facteurs cliniques

(âge, maladie cardiovasculaire) et toxicité n'était retrouvée de même pour les paramètres de dose (Dose moyenne PTV, V65, V70 et V72 de la paroi de la vessie en relatif). Cependant un effet volume était présent puisque le volume du CTV et des PTV étaient corrélés à la toxicité aiguë (32).

L'essai randomisé d'escalade de dose de 70 Gy à 78 Gy de L'équipe du MD Anderson, dont les résultats préliminaires ont été publiés par Storey et al, ne montrait pas de différence de toxicité aiguë entre les 2 groupes. Le traitement a été réalisé par radiothérapie classique, sauf pour le boost du groupe traité à 78 Gy. Le CTV comprenait la prostate et les VS. Les contraintes de dose pour la vessie étaient un V60 inférieur à 50%. La toxicité urinaire aiguë était fréquente (79% des patients) et la toxicité de grade 3 ou 4 était rare (4.5% des patients) (112).

Lebesque et al ont publié les données de la toxicité aiguë urinaire et digestive de l'essai randomisée d'escalade de dose néerlandais de 68 Gy à 78 Gy (113). L'essai avait inclus 669 patients et les données de 606 patients étaient disponibles pour l'analyse de la toxicité aiguë. Le CTV incluait la prostate +/- les VS selon le risque d'invasion. Les marges étaient de 1 cm jusqu'à 68 Gy puis réduite à 0 cm en regard du rectum pour les 10 Gy supplémentaires. La toxicité urinaire aiguë était pour les grades ≥ 3 de 13% (surtout liée à la pollakiurie), pour le grade 2 de 41% et pour les grades 0/1 de 46% (113). Les relations entre éléments dosimétriques et cliniques avec la toxicité aiguë sont dans le tableau ci-dessous

	GI		GU	
	<i>p</i> value	OR	<i>p</i> value	OR
Randomization arm (78 Gy vs. 68 Gy)	0.5	1.1	0.5	1.1
Dose-volume group (continuous)	0.01*	1.3	0.7	1.0
Hormonal treatment (yes vs. no)	<0.001*	0.5	0.003*	1.8
Pretreatment score (grade ≥ 2 vs. grade < 2)†	0.04*	2.6	<0.001*	7.4
TURP (yes vs. no)	0.5	1.2	0.015*	0.6

Une série de 260 patients de l'Hôpital universitaire de Gand traités par RCMI a été publiée par Nuytens et al (114). Elle décrivait la toxicité urinaire aiguë et son évolution pendant la radiothérapie et à 3 mois de la fin du traitement. Les doses de traitement étaient entre 74 et 78 Gy et les volumes comprenaient les VS jusqu'à 50 Gy lorsqu'il y avait un risque d'invasion. Les marges pour le PTV étaient de 0.7cm puis 0.4cm lorsqu'ils ont mis en place de l'IGRT. La toxicité urinaire pendant le traitement était de 8% pour le grade 3, 42% pour le grade 2 et 42% pour le grade 1. Aucun patient n'avait une toxicité de grade 3 à 3 mois de la RT, 80% des patients avec un grade 2 ont récupéré et de même pour 73% des patients avec un grade 1. Les patients ayant eu une RTUP avaient significativement moins de risque de développer une

toxicité aiguë (mais plus de risque de développer une toxicité tardive de grade 2 et 3 et un rétrécissement urétral). Le volume du PTV était associé à la toxicité aiguë alors que l'inclusion des VS à 50 Gy ne l'était pas. Le diabète, le tabac, l'hormonothérapie n'étaient pas corrélés à la toxicité urinaire.

Dans la série de Lips et al de 331 patients, traités avec RCMI et IGRT par grains d'or à 76 Gy 2 Gy/fraction, le PTV comprenait la prostate et les vésicules séminales avec une marge de 0.8cm avec un V72<10% comme contrainte pour la vessie. La toxicité aiguë de grade 3 était de 3%, celle de grade 2 de 47%, 44% pour le grade 1 et 6% pour le grade 0(115).

Zelevsky et al, dans leur série de 707 patients traités par RCMI avec des doses de 81 et 86.4 Gy en 1.8 Gy/fraction, retrouvaient une toxicité urinaire aiguë de grade 0 dans 33% des cas, 38% pour le grade 1, 28% pour le grade 2 et 1% pour le grade 3. Aucune différence significative entre les doses à 81 Gy et 86.4 Gy n'a été retrouvée(117).

Table 3. Incidence of urinary toxicity among IMRT patients			Table 1. Acute toxicity IMRT (n = 772)		
Dose (Gy)	Acute genitourinary toxicity	Late genitourinary toxicity	Toxicity grade	Gastrointestinal	Genitourinary
81	Grade 1 261/698 (37%)	Grade 1 152/698 (22%)	0	568 (74%)	258 (33%)
	Grade 2 195/698 (28%)	Grade 2 65/698 (9%)	1	169 (22%)	296 (38%)
	Grade 3 2/698 (0.5%)	Grade 3 4/698 (0.5%)	2	35 (4%)	217 (28%)
86	Grade 1 34/74 (46%)	Grade 1 18/74 (24%)	3	0	1
	Grade 2 23/74 (31%)	Grade 2 9/74 (12%)			

6.4.2 Toxicité urinaire aiguë dans notre étude

Les résultats de la toxicité urinaire aiguë dans notre étude se situent dans la fourchette des résultats des études citées plus haut.

En effet le critère le plus pertinent sur le plan clinique est la toxicité aiguë de Grade ≥ 2 vs Grade < 2 , vu la gêne occasionnée pour le patient impactant sa qualité de vie et nécessitant une intervention médicale. De plus, plusieurs études ont montré une relation entre ce critère et la toxicité urinaire tardive.

La toxicité de grade 2 et plus dans notre étude était de 25.7%. Elle était proche des 26%-54% des études citées plus haut (et bien sûr il en était de même pour la toxicité de grade < 2). La toxicité de grade 2 était surtout liée à la pollakiurie, ce qui va dans le même sens des résultats publiés(113), où les symptômes irritatifs dominaient la toxicité aiguë.

Il est cependant important de noter que la toxicité de grade 3 dans notre étude à 8.5% est dans la fourchette haute (0 à 13%) et elle était liée à une rétention d'urine. Deux patients ont

eu cette complication pendant le traitement avec interruption de la radiothérapie pendant 2 et 4 j et un troisième patient pendant le premier mois après la fin du traitement.

Le choix de reporter la rétention urinaire aiguë comme grade 3 est très discutable lorsqu'on utilise la classification CTCAE 4 comme on l'a déjà dit dans la section « matériels et méthodes ». Cependant, nos résultats sont similaires à ceux de la série de Gand (8%) qui utilise presque les mêmes doses avec de la RCMI +/- IGRT et où ils ont classé les patients avec une rétention urinaire aiguë en grade 3 (114).

Bien que rétrospective, les résultats de notre étude sont comparables aux données (mêmes techniques, mêmes doses) de la littérature (115–117).

6.4.3 Association entre facteurs cliniques et toxicité urinaire aiguë

Les facteurs cliniques à savoir l'âge, le diabète, la prise d'un traitement antiagrégant et/ou anticoagulant le tabagisme un ATCD de RTUP n'étaient pas corrélés à la toxicité dans notre étude.

Pour chacun de ces facteurs cliniques une telle corrélation avec la toxicité aiguë était rarement présente de façon reproductible dans les différentes études dans la littérature. Cependant la taille de l'échantillon peut aussi être en cause surtout pour la RTUP où elle est souvent associée à une diminution de la toxicité aiguë (113,116) (mais associée à une augmentation du risque de toxicité tardive (116)).

Concernant l'hormonothérapie dont l'association avec une réduction de la toxicité rectale aiguë est établie, sa relation avec la toxicité urinaire aiguë est plus ambiguë. Elle est un facteur plutôt aggravant pour Michalski et al dans l'essai de l'RTOG où elle était associée à un risque relatif de toxicité urinaire de 2.42 et pour Lebesque et al dans l'essai néerlandais (109,113) alors que le contraire était retrouvé dans une étude plus récente (118).

De même, pour les corrélations avec les variables liées au cancer de la prostate (stade tumoral T, groupe à risque), les résultats étaient négatifs.

6.4.4 Association entre les données dose-volumes de la vessie et la toxicité :

6.4.4.1 Effet volume

Cet effet est clairement démontré pour le rectum mais beaucoup moins pour la vessie.

Pour Chou et al et Bey l'inclusion des VS dans le CTV augmentait la toxicité aiguë (108,111)

même si l'article de Chou présentait uniquement un $p=0.05$ pour la toxicité aiguë totale. Dans l'essai du GETUG et dans la série de Gand le volume du PTV était associé à la toxicité urinaire aiguë (32,116). Ces résultats pouvaient suggérer que l'irradiation des vésicules séminales était associée à la toxicité urinaire aiguë. Il est intéressant de noter que dans la série de Gand l'inclusion des VS n'était pas associée à une augmentation de la toxicité.

Les volumes des PTV ne sont pas disponibles dans notre étude. De plus le PTV comprenait les aires ganglionnaires chez certains patients. L'analyse de l'effet volume sera faite à partir des histogrammes-dose-volume de la vessie et du trigone. Cependant le test de Chi2 ne retrouve pas d'association entre le traitement des VS et la toxicité aiguë.

6.4.4.2 Les données des HDVs pour la vessie

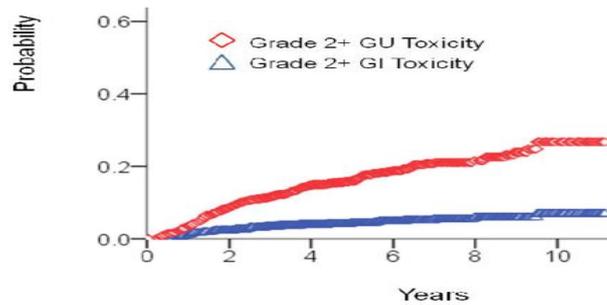
Les données des HDVs de la vessie de notre étude ont montré une relation entre les volumes irradiés à fortes doses et la toxicité urinaire aiguë de grade ≥ 2 .

Les V65, V70 et V75 du volume « vessie » en relatif semblaient être corrélés à la toxicité aiguë de même pour les V70 et V75 des HDVs en relatif du volume « paroi vessie » et le V75 pour les HDVs en absolu du volume « paroi vessie ».

Michalski et al ont trouvé un effet dose volume au niveau de la vessie pour la toxicité aiguë avec une augmentation du risque de toxicité aiguë si le V65 $>30\%$ pour le volume vessie (109). Les études avec des données dosimétriques complètes ont été assez rares pour la toxicité urinaire aiguë. Cela peut s'expliquer par le fait que la toxicité rectale était le facteur limitant pendant longtemps mais cela ne semble plus être le plus souvent le cas grâce aux progrès de la radiothérapie. Dans notre étude la toxicité digestive aiguë de grade 2 et plus était de 14%.

Les données sur la relation dose volume toxicité tardive pour la vessie ne sont pas concluantes dans la littérature. En effet rien que pour la relation dose toxicité les résultats positifs sont rares. Parmi tous les essais randomisés d'escalade de dose il n'y a que l'essai du GETUG qui retrouvait une relation entre escalade de dose et toxicité urinaire tardive.

Cela dit les études rétrospectives montrent un taux de toxicité tardive urinaire assez élevé avec l'escalade de dose lorsque le recul est suffisant. La série publiée par Spratt et al sur 1002 patients traités à 86.4 Gy retrouvait une toxicité actuarielle à 7 ans de 21.1% pour la toxicité urinaire de grade ≥ 2 alors qu'elle était de 4.4% au niveau digestif (119). Ci-dessous les courbes de la probabilité de toxicité de grade ≥ 2 pour la toxicité urinaire et digestive.



(119)

Les études sur les relation dose volumes au niveau de la vessie sont rares et les résultats ne sont pas assez cohérent pour proposer des contraintes de dose qui se base sur des modèles NTCP solides (120).

On cite cependant 2 études avec des résultats positifs au niveau de la vessie. Celle de Harsolia et al qui ont décrit dans une étude sur 331 patients traités pour un cancer de la prostate une relation entre les V10 jusqu'au V30 et V82 de la paroi vésicale en absolu et la toxicité urinaire tardive (121). La deuxième étude publiée par Cheung et al présentait plutôt un modèle de point chaud et proposait 2.9% du volume de la vessie recevant 78 Gy comme cut-off.

6.4.5 Données sur le trigone

6.4.5.1 Données dose-volume toxicité

Une association entre les V74 V75 en relatif et en absolu du volume paroi trigone ou "le trigone anatomique" et la toxicité urinaire aiguë a été retrouvée dans notre étude. Pour le volume Trigone la même relation a été retrouvée pour le V73 et le V74 en relatif et le V74 en absolu dans notre étude.

Deux études ont mis en évidence une relation entre les doses au niveau du trigone et la toxicité urinaire tardive (122,123).

Heemsbergen et al ont décrit 40/557 patients avec une symptomatologie urinaire obstructive en se basant sur l'essai néerlandais d'escalade de dose après un suivi médian de 78 mois (122). Le plan de traitement de chaque patient a été cartographié par rapport à un patient référence, une carte de dose 3d a été construite, et une carte de différence de dose a été réalisée. La carte de différence de dose montrait des différences de dose très significatives au niveau de la région du trigone entre les patients avec une symptomatologie obstructive et sans obstruction. Une dose >47 Gy dans un point choisi au niveau du trigone était prédictive d'une obstruction surtout pour les événements survenant plus de 2 ans après la radiothérapie.

L'étude du Memorial Sloan Kettering Cancer Center publiée par Ghadjar et al retrouvait des résultats qui vont dans le même sens pour cette région anatomique (107) mais pour des doses plus importantes avec un V90 au niveau du trigone associé à une toxicité urinaire tardive.

Des différences existent entre les 2 essais (du MSKCC et l'essai néerlandais). Les doses de traitement étaient plus importantes dans l'essai MSKCC (68 Gy et 78 Gy en 2Gy / fr vs 86.4 Gy en 1.8 Gy / fr). La technique d'irradiation était aussi différente. Dans l'essai du MSKCC ils utilisaient l'RCMI alors que dans l'étude néerlandaise ils utilisaient surtout de la RTC3D avec une technique à 3 champs beaucoup plus rarement de la RTC3D avec une technique à 4 champs et de l'RCMI encore plus rarement (40/664 des patients dans l'études néerlandaise initiale et non pas de l'étude sur la toxicité urinaire obstructive ont été traité par RCMI). Pour l'étude du MSKCC seulement 2/268 des patients ont eu un événement d'obstruction urinaire tel que défini dans l'étude néerlandaise où ils sont 40.

La toxicité urinaire tardive est définie comme une aggravation par rapport à l'état de base (variation du score IPSS) dans l'étude du MSKCC, alors que dans l'étude néerlandaise la toxicité aiguë et tardive ne prend pas en compte cet état de base.

Dans l'étude du MSKCC, et contrairement à l'étude de Heemsbergen, le V80 au niveau de la paroi vésicale, l'extension cranio-caudale des vésicules séminales et le volume de la vessie lors de la simulation ne sont pas associés à une augmentation du score IPSS. Cependant les 2 études suggèrent que l'augmentation de la dose au niveau du trigone vésical affecte la toxicité urinaire obstructive tardive.

Notre étude comme celle de Heemsbergen ne prends pas en compte l'état de base urinaire, car même si chez 8 patients une symptomatologie urinaire avant traitement était clairement présente dans les dossiers, la grader et la situer dans le temps notamment par rapport à une hormonothérapie était difficile et peu fiable. Une approche prospective permettrait de mieux apprécier cette aggravation.

6.4.5.2 Les données physiologiques et anatomiques du trigone qui pourraient légitimer de le considérer comme un organe à risque à part dans la toxicité urinaire.

La compréhension du rôle du trigone dans la miction reste limitée. Certains proposent que la miction serait peut-être initiée par le trigone. Pendant la phase de remplissage de la vessie il se contracte et participe au maintien des uretères ouverts et du col de la vessie fermé, en se relaxant il initie la miction en dirigeant l'urine dans l'urètre (124).

En effet une coordination de la contraction et de la relaxation entre la vessie et la région d'aval est nécessaire pour un fonctionnement normal. Cette interaction est régulée par les circuits nerveux dans le cerveau et la moelle épinière qui coordonnent l'activité du détrusor et celle des muscles striés et des muscles lisses de la région d'aval. Alors que le trigone contribue à l'initiation du cycle de miction dans l'étude réalisée en 1993(125) une autre étude analyse son rôle pendant le remplissage (124) avec une activité spontanée médiée par des canaux calciques ce qui diffère de l'activité spontanée des cellules de l'appareil urinaire inférieur comme les myocytes du détrusor ou les cellules interstitielles.

Donc, même s'il y a une nécessité d'étudier cette région pour encore mieux comprendre la physiologie de la miction et du rôle du trigone, individualiser la toxicité de la radiothérapie dans cette partie de la vessie semble acceptable d'un point de vue physiologique, en plus des considérations anatomiques (le trigone est une région de muscles lisses entre les deux orifices des uretères et le méat urétral interne. Les épaissements musculaires entre les orifices urétéraux ("croissant inter urétéral") et entre chaque orifice urétéral et le méat urétral interne (muscle de Bell) séparent le trigone du reste de la vessie). Classiquement on propose aussi une origine mésodermique du trigone à partir des canaux de Wolff, et une origine endodermique du reste de la vessie à partir du sinus uro-génital (126). Des études récentes mettent en question ce concept. Les canaux de Wolff subissent une apoptose pendant la transposition urétérale et ne participent pas à la formation du trigone (111). Des études sur des modèles murins (127) (où ils trouvent que le trigone est formé principalement de muscles lisses de la vessie avec une petite contribution des uretères), sur la transposition tissulaire (128) et des études in vitro des cellules urothéliales (129) suggèrent que le trigone est d'origine endodermique.

6.4.5.3 La mobilité vésicale un obstacle dans l'étude de la relation dose-volume-toxicité et mobilité relativement réduite du trigone.

Le trigone est la partie la moins mobile de la vessie et plusieurs études ont montré la mobilité importante de la vessie et de la paroi vésicale. La vessie est un organe fortement extensible. Les changements de sa forme et de sa position sont liés à des changements continus de son volume par le remplissage et à une variation du volumes résiduel post mictionnel. Elle est aussi mobile avec le positionnement, la respiration et la variation du contenu du tube digestif.

En effet, Hellebust et al ont étudié par TDM répétitives la variation des volumes des organes en entiers et de leurs parois pour la vessie et le rectum entre les fractions d'un traitement pour un cancer du col par curiethérapie chez 14 patientes, et retrouvaient un coefficient de variation

(ratio entre écart type et moyenne) de 44,1% pour la vessie en entier et de 17,6 % pour la paroi vésicale (130). Muren et al ont mené une étude chez des patients traités par radiothérapie pour un cancer de la vessie pour déterminer la mobilité de la vessie et proposer un ITV permettant de prendre en compte ses mouvements(131). Bien que le traitement se fasse vessie vide (ce qui n'est pas le cas pour le traitement du cancer de la prostate) les résultats obtenus par des TDM hebdomadaires montraient la nécessité d'une marge interne conséquente, à savoir : 10 mm en bas, 20 mm en haut, 11 mm à gauche 8 mm à droite, 20 mm en avant et 14 mm en arrière. Dans une autre étude réalisée dans les mêmes conditions de traitement, chez des patients atteints d'un cancer de la vessie, Turner et al trouvent chez 60 % des patient des mouvements de la paroi vésicale >1,5 cm dans au moins un sens du plan transverse(132).

Pour ces raisons notamment, l'histogramme dose volume obtenu lors de la simulation du traitement n'est qu'une image à un temps donné et il est peu probable qu'il donne la dose réelle reçue par la vessie pendant tout le traitement par radiothérapie. Cela explique en partie les difficultés à trouver des données sur la relation dose volume toxicité fiables.

6.4.6 Intérêt de cette étude et application possible des résultats

Une des limites de cette étude qui s'intéresse à la relation dose volume toxicité urinaire, au niveau vésical et spécifiquement au niveau du trigone vésical, est sa réalisation sur les toxicités urinaires aiguës. Une telle relation est le plus souvent recherchée pour les toxicités tardives car cliniquement plus importante puisque c'est le critère principal de jugement de la tolérance du traitement par radiothérapie à visée curative. Cependant que ce soit pour la qualité de vie du patient pendant son traitement (qui dure plus de 2 mois) ou pour éviter de diminuer l'efficacité du traitement à cause d'un arrêt temporaire de la radiothérapie ou pour diminuer la toxicité à long terme, contrôler la toxicité urinaire aiguë est important. La toxicité urinaire aiguë est le facteurs prédictifs de la toxicité chronique les plus souvent trouvé dans les études cliniques (113,123,133) et dans les études sur les modèles animaux (100) et en radiobiologie ou Dorr et Hendry parlent d'effet tardif conséquentiel(134).

Une étude dosimétrique sur la faisabilité des contraintes de dose serait intéressante, car dans cette étude on utilise le traitement de référence et de routine pour la prostate RCMI et IGRT avec les doses usuelles et l'intérêt serait immédiat. De plus, dans les résultats sur le volume "trigone moins PTV" la dose maximale est corrélée à la toxicité aiguë donc une optimisation de la RCMI sur ce volume est possible.

Utiliser L'IRM pourrait aider à préserver la région du trigone. En utilisant l'IRM pour délinéer la prostate vs CT chez des patients traités pour un cancer de la prostate à une dose de 79,2

Gy 1,8 Gy/fr Ali et al ont montré une diminution du volume prostatique 43cm³ vs 55,7 cm³ (p<0,001) et sur les HDV de la vessie une diminution significative des V20 V30 V50 V70 et V80 (158). Ils ont montré aussi une réduction en absolu de 22 % de la toxicité urinaire aiguë de grade 2 de façon significative (p=0,024).

Mieux identifier le risque d'atteinte des vésicules séminales pour limiter leurs inclusions dans le CTV pourrait aussi limiter cette toxicité.

Mais la pierre angulaire pour que ces contraintes de dose atteignent leurs objectifs est d'assurer que la dose prescrite et calculée en dosimétrie soit délivrée de la façon la plus précise, cela est en partie assuré par L'IGRT

CONCLUSION

L'analyse des données de la toxicité urinaire précoce de notre étude retrouve des taux similaires à la littérature (avec des doses et des techniques similaires). Aucun des facteurs cliniques n'est prédictif de cette toxicité. L'analyse des données dose-volume toxicité à partir des HDVs retrouve une association entre les fortes doses au niveau du trigone vésical et la toxicité urinaire précoce. Le V74 était significativement associé à la TUP \geq 2 pour les 2 volumes anatomique (HDVr $p=0.035$; HDVa $p=0.011$) et avec extension (HDVr $p=0.035$; HDVa $p=0.017$). Même si nos résultats sont issus d'une étude rétrospective sur la réponse précoce, ils confortent cependant l'intérêt de cette région particulière de la vessie pour comprendre les relations dose-volume réponse pour cet organe à risque.

Bibliographie

1. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 / 2015 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015>
2. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* mars 1966;50(3):125–8.
3. Mellinger GT. Prognosis of prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 1977;(60):61–72.
4. Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. *J Urol.* févr 2002;167(2 Pt 2):953–8; discussion 959.
5. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* sept 2005;29(9):1228–42.
6. Uemura H, Hoshino K, Sasaki T, Miyoshi Y, Ishiguro H, Inayama Y, et al. Usefulness of the 2005 International Society of Urologic Pathology Gleason grading system in prostate biopsy and radical prostatectomy specimens. *BJU Int.* mai 2009;103(9):1190–4.
7. Tsivian M, Sun L, Mouraviev V, Madden JF, Mayes JM, Moul JW, et al. Changes in Gleason score grading and their effect in predicting outcome after radical prostatectomy. *Urology.* nov 2009;74(5):1090–3.
8. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 16 sept 1998;280(11):969–74.
9. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Lief J, Adamovich E, et al. Distant metastases following permanent interstitial brachytherapy for patients with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2012;82(2):e225–232.
10. Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2006;64(3):810–6.
11. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer.* 1 avr 2011;117(7):1429–37.
12. Tendulkar RD, Reddy CA, Stephans KL, Ciezki JP, Klein EA, Mahadevan A, et al. Redefining high-risk prostate cancer based on distant metastases and mortality after high-dose radiotherapy with androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2012;82(4):1397–404.

13. Patel AA, Chen M-H, Renshaw AA, D'Amico AV. PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA*. 3 oct 2007;298(13):1533–8.
14. Delahunt B, Lamb DS, Srigley JR, Murray JD, Wilcox C, Samaratunga H, et al. Gleason scoring: a comparison of classical and modified (international society of urological pathology) criteria using nadir PSA as a clinical end point. *Pathology*. juin 2010;42(4):339–43.
15. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*. déc 2013;64(6):895–902.
16. Stenmark MH, Blas K, Halverson S, Sandler HM, Feng FY, Hamstra DA. Continued benefit to androgen deprivation therapy for prostate cancer patients treated with dose-escalated radiation therapy across multiple definitions of high-risk disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):e335-344.
17. Sabolch A, Feng FY, Daignault-Newton S, Halverson S, Blas K, Phelps L, et al. Gleason pattern 5 is the greatest risk factor for clinical failure and death from prostate cancer after dose-escalated radiation therapy and hormonal ablation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2011;81(4):e351-360.
18. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. mai 2013;111(5):753–60.
19. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. févr 2016;40(2):244–52.
20. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. mars 2016;69(3):428–35.
21. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Hanks G, Johansson K-A, Möller T, et al. Report 50. *J ICRU*. 1 sept 1993;os26(1):NP-NP.
22. Landberg T, Chavaudra J, Dobbs J, Gerard J-P, Hanks G, Horiot J-C, et al. Report 62. *J ICRU*. 1 nov 1999;os32(1):NP-NP.
23. Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes: limitations and future directions. *Seminars in Radiation Oncology*. 1 janv 2004;14(1):27–40.
24. Chavaudra J, Bridier A. Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62. *Cancer/Radiothérapie*. 1 oct 2001;5(5):472–8.
25. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 23 janv 1999;353(9149):267–72.

26. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 1999;43(4):727–34.
27. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2008;70(1):67–74.
28. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2011;79(5):1310–7.
29. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):464–73.
30. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* juin 2007;8(6):475–87.
31. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2011;80(4):1056–63.
32. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2004;60(4):1056–65.
33. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, van Putten WLJ, Slot A, Dielwart MFH, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol.* 1 mai 2006;24(13):1990–6.
34. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD, van Leenders GJLH, Slot A, Dielwart MFH, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2008;72(4):980–8.
35. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* janv 2014;110(1):104–9.
36. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2011;79(5):1310–7.
37. Brahme A, Roos JE, Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys Med Biol.* oct 1982;27(10):1221–9.
38. Cormack AM, Cormack RA. A problem in rotation therapy with X-rays: dose distributions with an axis of symmetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* déc 1987;13(12):1921–5.

39. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol.* juin 1988;12(2):129–40.
40. Webb S. Optimisation of conformal radiotherapy dose distributions by simulated annealing. *Phys Med Biol.* oct 1989;34(10):1349–70.
41. Carol MP. Integrated 3-D conformal multivane intensity modulation delivery system for radiotherapy. In: *Proceedings of the XIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy.* Manchester, UK: Medical Physics; 1994. p. 172.
42. Carol MP. Peacock™: A system for planning and rotational delivery of intensity-modulated fields. *Int J Imaging Syst Technol.* 1 mars 1995;6(1):56–61.
43. Bortfeld T, Bürkelbach J, Boesecke R, Schlegel W. Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Phys Med Biol.* oct 1990;35(10):1423–34.
44. Wilhelm G. Device for collimation of a ray beam [Internet]. US2904692 A, 1959 [cité 11 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.google.com.na/patents/US2904692>
45. Kijewski PK, Chin LM, Bjärngard BE. Wedge-shaped dose distributions by computer-controlled collimator motion. *Med Phys.* oct 1978;5(5):426–9.
46. Källman P, Lind B, Eklöf A, Brahme A. Shaping of arbitrary dose distributions by dynamic multileaf collimation. *Phys Med Biol.* nov 1988;33(11):1291–300.
47. Convery DJ, Rosenbloom ME. The generation of intensity-modulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation. *Phys Med Biol.* 1992;37(6):1359.
48. Stein J, Bortfeld T, Dörschel B, Schlegel W. Dynamic X-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multi-leaf collimation. *Radiotherapy and Oncology.* 1 août 1994;32(2):163–73.
49. Spirou SV, Chui CS. Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Med Phys.* 1 juill 1994;21(7):1031–41.
50. Galvin JM, Chen XG, Smith RM. Combining multileaf fields to modulate fluence distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 20 oct 1993;27(3):697–705.
51. Bortfeld T, Boyer AL, Schlegel W, Kahler DL, Waldron TJ. Realization and verification of three-dimensional conformal radiotherapy with modulated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 1994;30(4):899–908.
52. Siochi RAC. Modifications to the IMFAST leaf sequencing optimization algorithm. *Med Phys.* 1 déc 2004;31(12):3267–78.
53. Report 83. *J ICRU.* 1 avr 2010;10(1):NP-NP.
54. Ling CC, Burman C, Chui CS, Kutcher GJ, Leibel SA, LoSasso T, 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.* 1 juill 1996;35(4):721–30.
55. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, Bosch WR, Winter K, Galvin JM, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation

- therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2013;87(5):932–8.
56. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol.* juin 2000;55(3):241–9.
 57. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2008;70(4):1124–9.
 58. Sheets NC, Goldin GH, Meyer A-M, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 18 avr 2012;307(15):1611–20.
 59. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, Wei JT, Montie JE, Miller DC, et al. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol.* janv 2014;65(1):162–8.
 60. Bekelman JE, Mitra N, Efstathiou J, Liao K, Sunderland R, Yeboa DN, et al. Outcomes after intensity-modulated versus conformal radiotherapy in older men with nonmetastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2011;81(4):e325-334.
 61. Shipley WU, Tepper JE, Prout GR, Verhey LJ, Mendiondo OA, Goitein M, et al. Proton radiation as boost therapy for localized prostatic carcinoma. *JAMA.* 4 mai 1979;241(18):1912–5.
 62. Dutton JR, Shipley WU, Perrone T, Verhey LJ, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Protons or megavoltage X-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma. An early phase I/II comparison. *Cancer.* 1 mai 1983;51(9):1599–604.
 63. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 avr 1995;32(1):3–12.
 64. Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, Notarus MI, Preston W, Slater JD. The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: rationale for and description of its development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(2):383–9.
 65. Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2004;59(2):348–52.
 66. Zietman AL. Correction: Inaccurate analysis and results in a study of radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate. *JAMA.* 27 févr 2008;299(8):898–9.
 67. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 1 mars 2010;28(7):1106–11.

68. Mendenhall NP, Hoppe BS, Nichols RC, Mendenhall WM, Morris CG, Li Z, et al. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2014;88(3):596–602.
69. Bryant C, Smith TL, Henderson RH, Hoppe BS, Mendenhall WM, Nichols RC, et al. Five-Year Biochemical Results, Toxicity, and Patient-Reported Quality of Life After Delivery of Dose-Escalated Image Guided Proton Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2016;95(1):422–34.
70. Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, et al. Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2007;69(2):434–43.
71. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, et al. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2011;81(2):390–6.
72. Gottschalk A. Commentary on “Multi-institutional phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities.” K. Nihei, T. Ogino, M. Onozawa, S. Murayama, H. Fuji, M. Murakami, Y. Hishikawa, Radiation Oncology Division, National Cancer Centre, Hospital East, Kashiwa, Japan: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:390–6. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 1 mai 2012;30(3):348.
73. Coen JJ, Bae K, Zietman AL, Patel B, Shipley WU, Slater JD, et al. Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: initial report of American College of Radiology Phase II study 03-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2011;81(4):1005–9.
74. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2007;69(2):444–53.
75. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, et al. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2008;70(3):744–51.
76. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, Cramer LD, Potosky AL, Roberts KB, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2 janv 2013;105(1):25–32.
77. Reis ED, Vine AJ, Heimann T. Radiation damage to the rectum and anus: pathophysiology, clinical features and surgical implications. *Colorectal Dis.* janv 2002;4(1):2–12.
78. Johnston MJ, Robertson GM, Frizelle FA. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. *Dis Colon Rectum.* févr 2003;46(2):247–59.
79. Gambacorta MA, Manfreda S, D’Agostino G, Digesù C, D’Onofrio I, Rosato H, et al. Impact of dose and volume on rectal tolerance. *Rays.* juin 2005;30(2):181–7.
80. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2005;62(5):1297–308.

81. Fellin G, Fiorino C, Rancati T, Vavassori V, Baccolini M, Bianchi C, et al. Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multicenter observational study. *Radiother Oncol.* nov 2009;93(2):197–202.
82. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, Cowen DM, Venkatraman ES, Levegrun S, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2001;49(3):685–98.
83. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation Dose–Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 1 mars 2010;76(3, Supplement):S123–9.
84. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2002;54(4):1063–8.
85. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol.* août 2007;84(2):107–13.
86. Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2004;60(5):1351–6.
87. Wernicke AG, Valicenti R, Dieva K, Houser C, Pequignot E. Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2004;60(5):1357–63.
88. Roach M, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3 Suppl):S130-134.
89. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mai 1991;21(1):109–22.
90. Bedford JL, Khoo VS, Webb S, Dearnaley DP. Optimization of coplanar six-field techniques for conformal radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2000;46(1):231–8.
91. Apodaca G. The Uroepithelium: Not Just a Passive Barrier. *Traffic.* 1 mars 2004;5(3):117–28.
92. Apodaca G, Balestreire E, Birder LA. The Uroepithelial-associated sensory web. *Kidney International.* 1 nov 2007;72(9):1057–64.
93. 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.* 30 mars 1995;31(5):1257–80.
94. Stewart FA. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. *Br J Cancer Suppl.* 1986;7:280–91.
95. Stewart FA, Denekamp J, Hirst DG. Proliferation kinetics of the mouse bladder after irradiation. *Cell Tissue Kinet.* janv 1980;13(1):75–89.

96. Schreiber H, Oehlert W, Kugler K. Regeneration und Proliferationskinetik des normalen und strahlengeschädigten Urothels der Ratte. *Virchows Arch Abt B Zellpath.* 1 déc 1969;4(1):30.
97. Antonakopoulos GN, Hicks RM, Hamilton E, Berry RJ. Early and late morphological changes (including carcinoma of the urothelium) induced by irradiation of the rat urinary bladder. *Br J Cancer.* sept 1982;46(3):403–16.
98. Lundbeck F, Ulsø N, Overgaard J. Cystometric evaluation of early and late irradiation damage to the mouse urinary bladder. *Radiother Oncol.* août 1989;15(4):383–92.
99. Stewart FA, Lundbeck F, Oussoren Y, Luts A. Acute and late radiation damage in mouse bladder: A comparison of urination frequency and cystometry. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 1 oct 1991;21(5):1211–9.
100. Dörr W, Bentzen SM. Late functional response of mouse urinary bladder to fractionated X-irradiation. *Int J Radiat Biol.* oct 1999;75(10):1307–15.
101. Jaal J, Brüchner K, Hoinkis C, Dörr W. Radiation-induced variations in urothelial expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1): association with changes in urinary bladder function. *Int J Radiat Biol.* janv 2004;80(1):65–72.
102. Jaal J, Dörr W. Early and long-term effects of radiation on intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression in mouse urinary bladder endothelium. *Int J Radiat Biol.* mai 2005;81(5):387–95.
103. Jaal J, Dörr W. Radiation induced inflammatory changes in the mouse bladder: the role of cyclooxygenase-2. *J Urol.* avr 2006;175(4):1529–33.
104. Jaal J, Dörr W. Radiation Induced Late Damage to the Barrier Function of Small Blood Vessels in Mouse Bladder. *The Journal of Urology.* 1 déc 2006;176(6):2696–700.
105. Jaal J, Dörr W. Radiation-induced damage to mouse urothelial barrier. *Radiotherapy and Oncology.* 1 août 2006;80(2):250–6.
106. Jaal J, Dörr W. Radiation effects on cellularity, proliferation and EGFR expression in mouse bladder urothelium. *Radiat Res.* avr 2010;173(4):479–85.
107. Yang FE, Vaida F, Ignacio L, Awan A, Culbert H, Nautiyal J, et al. Acute toxicity in radiotherapy of prostate cancer: Results of a randomized study with and without beam's-eye view three-dimensional conformal therapy. *Radiation Oncology Investigations.* 4(5):231–8.
108. Chou RH, Wilder RB, Ji M, Ryu JK, Leigh BR, Earle JD, et al. Acute toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer patients eligible for implant monotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 1 avr 2000;47(1):115–9.
109. Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M, Vijayakumar S, Sandler HM, et al. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 15 janv 2000;46(2):391–402.
110. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III

- (79.2 Gy). *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 15 nov 2002;54(4):1036–46.
111. Bey P, Carrie C, Beckendorf V, Ginestet C, Aletti P, Madelis G, et al. Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer—preliminary results. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1 sept 2000;48(2):513–7.
 112. 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*. 1 oct 2000;48(3):635–42.
 113. Lebesque J, Koper P, Slot A, Tabak H, Heemsbergen W, Putten WV. Acute and late GI and GU toxicity after prostate irradiation to doses of 68 Gy and 78 Gy; results of a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1 oct 2003;57(2, Supplement):S152.
 114. Nuyttens JJ, Milto S, Rust PF, Turrisi AT. Dose–volume relationship for acute side effects during high dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 1 août 2002;64(2):209–14.
 115. Lips IM, Dehnad H, van Gils CH, Boeken Kruger AE, van der Heide UA, van Vulpen M. High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients. *Radiat Oncol*. 21 mai 2008;3:15.
 116. Fonteyne V, Villeirs G, Lumen N, De Meerleer G. Urinary toxicity after high dose intensity modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol*. juill 2009;92(1):42–7.
 117. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 1 août 2002;53(5):1111–6.
 118. Improta I, Palorini F, Cozzarini C, Rancati T, Avuzzi B, Franco P, et al. Bladder spatial-dose descriptors correlate with acute urinary toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Physica Medica*. 1 déc 2016;32(12):1681–9.
 119. Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Cox B, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2013;85(3):686–92.
 120. Viswanathan AN, Yorke ED, Marks LB, Eifel PJ, Shipley WU. Radiation Dose–Volume Effects Of The Urinary Bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2010;76(3 Suppl):S116–22.
 121. Harsolia A, Vargas C, Yan D, Brabbins D, Lockman D, Liang J, et al. Predictors for Chronic Urinary Toxicity After the Treatment of Prostate Cancer With Adaptive Three-Dimensional Conformal Radiotherapy: Dose–Volume Analysis of a Phase II Dose-Escalation Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 15 nov 2007;69(4):1100–9.
 122. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Witte MG, van Herk M, Pos FJ, Lebesque JV. Urinary obstruction in prostate cancer patients from the Dutch trial (68 Gy vs. 78 Gy): relationships with

- local dose, acute effects, and baseline characteristics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2010;78(1):19–25.
123. Ghadjar P, Zelefsky MJ, Spratt DE, af Rosenschöld PM, Oh JH, Hunt M, et al. The Impact of Dose to the Bladder Trigone on Long-Term Urinary function after High-Dose Intensity-Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2014;88(2):339–44.
124. Roosen A, Wu C, Sui G, Chowdhury RA, Patel PM, Fry CH. Characteristics of spontaneous activity in the bladder trigone. *Eur Urol.* août 2009;56(2):346–53.
125. Persson K, Alm P, Johansson K, Larsson B, Andersson KE. Nitric oxide synthase in pig lower urinary tract: immunohistochemistry, NADPH diaphorase histochemistry and functional effects. *Br J Pharmacol.* oct 1993;110(2):521–30.
126. Tanagho EA, Pugh RC. The anatomy and function of the ureterovesical junction. *Br J Urol.* juin 1963;35:151–65.
127. Viana R, Batourina E, Huang H, Dressler GR, Kobayashi A, Behringer RR, et al. The development of the bladder trigone, the center of the anti-reflux mechanism. *Development.* oct 2007;134(20):3763–9.
128. Tanaka ST, Ishii K, Demarco RT, Pope JC, Brock JW, Hayward SW. Endodermal origin of bladder trigone inferred from mesenchymal-epithelial interaction. *J Urol.* janv 2010;183(1):386–91.
129. Liang F-X, Bosland MC, Huang H, Romih R, Baptiste S, Deng F-M, et al. Cellular basis of urothelial squamous metaplasia: roles of lineage heterogeneity and cell replacement. *J Cell Biol.* 5 déc 2005;171(5):835–44.
130. Hellebust TP, Dale E, Skjønberg A, Olsen DR. Inter fraction variations in rectum and bladder volumes and dose distributions during high dose rate brachytherapy treatment of the uterine cervix investigated by repetitive CT-examinations. *Radiother Oncol.* sept 2001;60(3):273–80.
131. Muren LP, Smaaland R, Dahl O. Organ motion, set-up variation and treatment margins in radical radiotherapy of urinary bladder cancer. *Radiother Oncol.* déc 2003;69(3):291–304.
132. Turner SL, Swindell R, Bowl N, Marrs J, Brookes B, Read G, et al. Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 1997;39(2):355–60.
133. Harsolia A, Vargas C, Yan D, Brabbins D, Lockman D, Liang J, et al. Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2007;69(4):1100–9.
134. Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol.* déc 2001;61(3):223–31.

ANNEXES

1/volume vessie (organe plein)

a/ à partir des HDV absolu

Population globale volumes vessie en absolu

	N	MOY	MIN	MAX
Volume en cc	35	347,49	115,9	849,2
Dose max en GY	35	77,43	73,65	81,83
Dose moy en Gy	35	32,90	12,47	57,95
V10	35	223,05	54,88	661
V20	35	203,80	43,83	650,02
V30	35	166,36	39,4	574,1
V40	35	117,08	35,89	389,77
V45	35	94,47	32,5	262,75
V50	35	77,61	28,18	199,34
V55	35	66,08	24,09	139,01
V60	35	56,43	20,48	107,66
V65	35	48,15	16,77	93,71
V70	35	39,94	13,04	78,83
V75	35	20,59	0	53,01
V78	35	0,72	0	12,45

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann Whitney (volumes en absolu de la vessie)

Toxicité de grade 0-1	Toxicité de grade 2-3
------------------------------	------------------------------

	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	p-value
Volume en cc	26	367,4	115,9	849,2	9	289,97	158	465,5	0,274
Dose max en Gy	26	77,12	73,65	80,43	9	78,33	75,17	81,83	0,168
Dose moy en Gy	26	30,90	12,47	57,95	9	38,66	21,34	55,11	0,136
V10	26	212,50	141,59	371,1	9	226,71	54,88	661	0,406
V20	26	195,89	120,47	368,96	9	206,54	43,83	650,02	0,258
V30	26	154,74	102,21	232,07	9	170,38	39,4	574,1	0,406
V40	26	114,93	77,06	179,12	9	117,83	35,89	389,77	0,497
V45	26	99,05	65,24	150,08	9	92,88	32,5	262,75	0,406
V50	26	84,01	52,79	123,06	9	75,40	28,18	199,34	0,163
V55	26	73,50	44,83	97,98	9	63,51	24,09	139,01	0,152
V60	26	63,92	35,43	82,37	9	53,84	20,48	107,66	0,141
V65	26	55,65	29,26	73,85	9	45,55	16,77	93,71	0,083
V70	26	47,30	23,37	64,65	9	37,39	13,04	78,83	0,07
V75	26	28,40	0,02	50,26	9	17,89	0	53,01	0,141
V78	26	2,06	0	12,45	9	0,25	0	3	0,191

b/a partir des HDV relatifs

Population globale volume vessie en relatif

	N	MOY	MIN	MAX
V10	35	68,10	20,05	100
V20	35	62,36	16,01	100
V30	35	52,35	14,39	99,67
V40	35	38,92	10,65	90,81
V45	35	32,35	8,38	77,32
V50	35	27,18	6,7	67,61
V55	35	23,23	5,4	57,61
V60	35	19,89	4,28	49,12
V65	35	16,93	3,35	44,08

V70	35	14,05	2,38	38,11
V75	35	7,00	0	27,76
V78	35	0,25	0	3,35

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann-Whitney (volume en relatif de la vessie)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V10	26	63,79	20,05	100	9	80,56	39,58	100	0,133
V20	26	58,08	16,01	100	9	74,73	32,64	100	0,233
V30	26	49,74	14,39	99,67	9	59,90	29,12	98,73	0,242
V40	26	36,72	10,65	90,81	9	45,27	22,47	84,58	0,174
V45	26	30,12	8,38	77,32	9	38,82	20,18	70,87	0,113
V50	26	25,23	6,7	67,61	9	32,79	17,26	58,11	0,07
V55	26	21,42	5,4	57,61	9	28,49	14,45	46,27	0,057
V60	26	18,19	4,28	49,12	9	24,79	10,96	40,22	0,054
V65	26	15,33	3,35	44,08	9	21,54	9,05	36,12	0,042
V70	26	12,60	2,38	38,11	9	18,27	7,23	31,48	0,038
V75	26	5,37	0	27,76	9	11,70	0	22,02	0,026
V78	26	0,10	0	1,88	9	0,70	0	3,35	0,051

2/Volume paroi de la vessie

a/ à partir des HDV absolu

Population globale

	N	Moy	Min	Max
Volume en cc	35	94,24	50,4	182,7
Dose max en Gy	35	77,25	73,6	79,84

Dose moy en Gy	35	34,51	15,76	55,22
V10	35	62,21	21,34	143,6
V20	35	57,39	18,32	140
V30	35	49,62	17,09	123,86
V40	35	37,50	14,74	92,88
V45	35	31,38	13,09	75,1
V50	35	26,12	12,17	63,84
V55	35	23,02	10,09	48,39
V60	35	20,41	9,83	34,38
V65	35	18,15	8,49	30,99
V70	35	16,02	7,1	27,5
V75	35	8,33	0	22,49
V78	35	0,25	0	4,52

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann Whitney (volume en absolu de la paroi de la vessie)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	97,18	50,4	182,7	9	85,72	58,2	118,6	0,308
Dose max en Gy	26	77,04	73,6	79,27	9	77,88	75,17	79,84	0,186
Dose moy en Gy	26	32,77	15,76	55,22	9	39,52	24,12	55,03	0,113
V10	26	61,36	21,34	143,6	9	64,66	48,55	105,5	0,365
V20	26	56,57	18,32	140	9	59,77	39,4	103,97	0,473
V30	26	49,45	17,09	123,86	9	50,09	32,4	74,68	0,706
V40	26	37,36	14,74	92,88	9	37,92	22,75	52,9	0,651
V45	26	30,91	13,09	75,1	9	32,74	19,85	44,74	0,417
V50	26	25,60	12,17	63,84	9	27,63	17,76	36,16	0,141
V55	26	22,36	10,09	48,39	9	24,94	15,95	33,8	0,141
V60	26	19,68	9,83	34,38	9	22,53	12,98	31,43	0,199

V65	26	17,38	8,49	30,99	9	20,38	11,42	28,51	0,113
V70	26	15,24	7,1	27,5	9	18,28	10,05	26,18	0,076
V75	26	6,89	0	21,67	9	12,48	0,02	22,49	0,031
V78	26	0,07	0	0,59	9	0,77	0	4,52	0,065

b/a partir des HDV relatifs

Population globale volumes paroi vessie en relatif

	N	Moy	Min	Max
V10	35	68,56	23,49	100
V20	35	63,05	20,17	100
V30	35	55,01	18,81	99,05
V40	35	41,88	17,28	87,8
V45	35	35,11	14,6	71,66
V50	35	29,64	12,57	60,65
V55	35	26,29	10,84	53
V60	35	23,35	9,2	42,56
V65	35	20,75	7,88	39,29
V70	35	18,31	6,4	35,22
V75	35	9,86	0	27,87
V78	35	0,27	0	4,29

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann Whitney (volume en relatif de la paroi de la vessie)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V10	26	64,82	23,49	100	9	79,37	41,63	100	0,154
V20	26	59,56	20,17	100	9	73,12	37,19	100	0,249
V30	26	52,82	18,81	99,05	9	61,36	35,02	97,57	0,213
V40	26	40,21	17,28	87,8	9	46,71	25,48	75,87	0,227
V45	26	33,35	14,6	71,66	9	40,21	22,23	60,77	0,174

V50	26	28,12	12,57	60,65	9	34,02	19,89	53,16	0,113
V55	26	24,79	10,84	53	9	30,63	17,87	47,03	0,067
V60	26	21,87	9,2	42,56	9	27,65	14,54	41,39	0,097
V65	26	19,28	7,88	39,29	9	24,98	12,78	35,95	0,064
V70	26	16,92	6,4	35,22	9	22,35	11,25	30,58	0,045
V75	26	7,86	0	27,87	9	15,64	0,02	25,26	0,021
V78	26	0,08	0	0,59	9	0,82	0	4,29	0,051

3/Volume paroi trigone (volume anatomique)

a/ à partir des HDV absolu

Population globale

	N	Moy	Min	Max
Volume en cc	35	6,81	3,4	14,9
Dose max en Gy	35	76,59	72,86	79,74
Dose moyenne en Gy	35	58,86	25,64	75,63
V5	35	6,62	3,4	11,58
V10	35	6,16	3,4	10,59
V15	35	5,94	3,4	10,59
V20	35	5,80	3,24	10,59
V25	35	5,69	3	10,47
V30	35	5,55	2,77	10,22
V35	35	5,38	2,54	9,58
V40	35	5,19	2,32	9,5
V45	35	4,92	2,11	8,87
V50	35	4,57	1,94	8,23
V55	35	4,24	1,77	7,72
V60	35	3,95	1,56	7,21
V65	35	3,59	1,1	7,1
V70	35	3,14	0,42	7,04
V71	35	3,02	0,35	6,99
V72	35	2,86	0,3	6,91

V73	35	2,50	0	5,2
V74	35	1,76	0	5,2
V75	35	1,23	0	4,7
V76	35	0,60	0	3,07
V77	35	0,17	0	1,96
V78	35	0,05	0	1,07
V79	35	0,01	0	0,18

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann-Whitney (volume en absolu de la paroi trigone)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	6,97	3,4	14,9	9	6,38	3,7	10,6	0,584
Dose max en Gy	26	76,32	72,86	79,3	9	77,36	74,53	79,74	0,152
Dose moy en Gy	26	57,15	25,64	73,5	9	63,8	52,13	75,63	0,274
V5	26	6,70	3,4	11,58	9	6,38	3,7	10,59	0,637
V10	26	6,10	3,4	10,33	9	6,35	3,7	10,59	0,763
V15	26	5,86	3,4	10,33	9	6,17	3,7	10,59	0,734
V20	26	5,70	3,24	10,33	9	6,09	3,7	10,59	0,678
V25	26	5,58	3	10,33	9	6,01	3,7	10,47	0,571
V30	26	5,45	2,77	10,22	9	5,84	3,7	9,91	0,597
V35	26	5,29	2,54	9,5	9	5,65	3,7	9,58	0,45
V40	26	5,12	2,32	9,5	9	5,40	3,7	9,25	0,533
V45	26	4,85	2,11	8,86	9	5,14	3,7	8,87	0,473
V50	26	4,49	1,94	7,9	9	4,80	3,17	8,23	0,428
V55	26	4,13	1,77	7,1	9	4,53	2,53	7,72	0,326
V60	26	3,83	1,56	7,1	9	4,30	2,34	7,21	0,282
V65	26	3,44	1,1	7,1	9	4,04	2,13	6,69	0,257
V70	26	2,96	0,42	7,04	9	3,68	1,9	6,03	0,136
V71	26	2,84	0,35	6,99	9	3,56	1,83	5,63	0,122
V72	26	2,67	0,3	6,91	9	3,42	1,73	5,22	0,141
V73	26	2,24	0	4,66	9	3,25	1,63	5,2	0,059
V74	26	1,41	0	3,94	9	2,76	0,55	5,2	0,011

V75	26	0,88	0	3,72	9	2,25	0	4,7	0,027
V76	26	0,50	0	3,07	9	0,89	0	2,71	0,151
V77	26	0,12	0	1,88	9	0,34	0	1,96	0,252
V78	26	0,02	0	0,34	9	0,13	0	1,07	0,168
V79	26	0,00	0	0,01	9	0,02	0	0,18	0,399

b/ à partir des HDV relatif

Population globale volume paroi trigone en relatif

	N	Moy	Min	Max
V5	35	98,24	77,63	100
V10	35	93,32	52,95	100
V15	35	90,66	47,82	100
V20	35	89,00	44,06	100
V25	35	87,60	40,75	100
V30	35	85,98	37,65	100
V35	35	83,91	34,38	100
V40	35	81,38	31,14	100
V45	35	77,98	26,7	100
V50	35	73,11	21,04	100
V55	35	68,52	16,55	100
V60	35	64,49	12,47	100
V65	35	59,35	8,82	100
V70	35	52,59	5,97	100
V71	35	50,68	5,16	100
V72	35	48,00	4,32	100
V73	35	41,78	0	100
V74	35	30,50	0	100
V75	35	21,18	0	89,68
V76	35	10,60	0	51,22
V77	35	2,93	0	30,49
V78	35	0,80	0	16,6
V79	35	0,09	0	2,84

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann-Whitney (volume en relatif de la paroi trigone)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V5	26	97,63	77,63	100	9	100,00	100	100	0,219
V10	26	91,18	52,95	100	9	99,52	96,31	100	0,246
V15	26	88,35	47,82	100	9	97,35	86,3	100	0,215
V20	26	86,48	44,06	100	9	96,29	81,83	100	0,371
V25	26	85,02	40,75	100	9	95,05	78,09	100	0,453
V30	26	83,55	37,65	100	9	93,00	74,28	100	0,609
V35	26	81,64	34,38	100	9	90,46	71,06	100	0,682
V40	26	79,40	31,14	100	9	87,07	67,99	100	0,565
V45	26	76,02	26,7	100	9	83,65	63,27	100	0,515
V50	26	71,38	21,04	100	9	78,09	57,9	100	0,448
V55	26	66,70	16,55	100	9	73,80	53,25	100	0,307
V60	26	62,41	12,47	100	9	70,50	48,69	100	0,257
V65	26	56,80	8,82	100	9	66,70	44,05	100	0,213
V70	26	49,51	5,97	99,45	9	61,48	38,92	100	0,163
V71	26	47,60	5,16	98,72	9	59,60	36,91	100	0,174
V72	26	44,74	4,32	97,57	9	57,43	34,74	100	0,131
V73	26	37,23	0	75,92	9	54,93	32,43	100	0,076
V74	26	24,75	0	72,6	9	47,13	8,32	100	0,035
V75	26	15,43	0	64,32	9	37,81	0	89,68	0,049
V76	26	8,59	0	36,51	9	16,40	0	51,22	0,163
V77	26	1,71	0	22,3	9	6,45	0	30,49	0,338
V78	26	0,36	0	4,14	9	2,05	0	16,6	0,151
V79	26	0,01	0	0,13	9	0,32	0	2,84	0,946

4/Le Volumes Trigone (volume avec extension)

a/ à partir des HDV en absolu

Population globale

	N	Moy	Min	Max
Volume en cc	35	26,44	12,9	53,3
Dose max en Gy	35	76,44	62,95	81,08
Dose moyenne en Gy	35	58,49	26,5	75,11
V5	35	25,70	12,9	41,26
V10	35	23,91	12,9	38,1
V15	35	23,01	12,9	38,1
V20	35	22,51	12,9	38,1
V25	35	22,05	12,9	38,1
V30	35	21,51	12,22	37,25
V35	35	20,86	11,32	34,9
V40	35	20,09	10,44	34,8
V45	35	19,05	9,61	32,13
V50	35	17,69	8,64	31,3
V55	35	16,51	7,9	31,3
V60	35	15,39	7,05	30,89
V65	35	13,98	5,38	29,69
V70	35	12,17	3,24	27,98
V71	35	11,68	2,96	27,36
V72	35	11,02	2,68	26,03
V73	35	9,63	0	21,7
V74	35	6,96	0	20,64
V75	35	4,73	0	15,88
V76	35	2,52	0	9,38
V77	35	0,66	0	5,82
V78	35	0,18	0	3,09
V79	35	0,03	0	0,77

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann-Whitney (volume en absolu du trigone)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	27,15	12,9	53,3	9	24,38	14,7	37	0,485
Dose max en Gy	26	76,66	72,96	79,6	9	75,8	62,95	81,08	0,94
Dose moy en Gy	26	56,84	26,5	73,15	9	63,26	53,01	75,11	0,308
V5	26	26,16	12,9	41,26	9	24,37	14,7	36,96	0,559
V10	26	23,82	12,9	38,1	9	24,17	14,7	36,96	0,925
V15	26	22,84	12,9	38,1	9	23,52	14,7	36,96	0,806
V20	26	22,27	12,9	38,1	9	23,20	14,7	36,96	0,748
V25	26	21,78	12,9	38,1	9	22,81	14,7	35,95	0,637
V30	26	21,28	12,22	37,25	9	22,17	14,7	33,66	0,533
V35	26	20,64	11,32	34,9	9	21,48	14,7	32,22	0,509
V40	26	19,91	10,44	34,8	9	20,60	14,7	30,9	0,497
V45	26	18,86	9,61	32,13	9	19,58	14,7	29,48	0,473
V50	26	17,50	8,64	31,3	9	18,24	13,04	27,48	0,428
V55	26	16,25	7,9	31,3	9	17,24	10,72	25,63	0,497
V60	26	15,06	7,05	30,89	9	16,35	9,9	23,91	0,274
V65	26	13,52	5,38	29,69	9	15,31	9,03	22,4	0,242
V70	26	11,59	3,24	27,98	9	13,86	8,05	22,4	0,174
V71	26	11,09	2,96	27,36	9	13,40	7,75	22,35	0,157
V72	26	10,39	2,68	26,03	9	12,86	7,34	22,17	0,141
V73	26	8,74	0	15,74	9	12,20	6,92	21,7	0,064
V74	26	5,82	0	14,27	9	10,25	2,27	20,64	0,017
V75	26	3,81	0	12,52	9	7,37	0	15,88	0,088
V76	26	2,29	0	9,38	9	3,21	0	8,01	0,51
V77	26	0,48	0	5,12	9	1,19	0	5,82	0,187
V78	26	0,10	0	1,06	9	0,42	0	3,09	0,168
V79	26	0,00	0	0,03	9	0,10	0	0,77	0,336

b/ à partir des HDV en relatif

Population globale

	N	Moy	Min	Max
V5	35	98,27	77,41	100
V10	35	93,22	52,7	100
V15	35	90,44	47,75	100
V20	35	88,75	44,24	100
V25	35	87,28	41,22	100
V30	35	85,52	38,4	100
V35	35	83,39	35,45	100
V40	35	80,77	32,29	100
V45	35	77,28	28,24	100
V50	35	72,34	22,85	100
V55	35	68,07	18,57	100
V60	35	63,95	14,85	100
V65	35	58,55	11,14	100
V70	35	51,29	8,12	99,94
V71	35	49,27	7,63	99,65
V72	35	46,36	7,12	98,83
V73	35	40,18	0	96,76
V74	35	29,85	0	92,01
V75	35	20,84	0	70,8
V76	35	11,55	0	45,36
V77	35	2,88	0	26,63
V78	35	0,79	0	14,16
V79	35	0,14	0	3,53

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann-Whitney (volumes en absolu du trigone)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	p-value
V5	26	97,67	77,41	100	9	100,00	100	100	0,219
V10	26	91,08	52,7	100	9	99,39	95,71	100	0,246
V15	26	88,12	47,75	100	9	97,16	85,37	100	0,371
V20	26	86,25	44,24	100	9	95,98	81,21	100	0,249

V25	26	84,75	41,22	100	9	94,59	77,94	100	0,429
V30	26	83,15	38,4	100	9	92,35	74,87	100	0,682
V35	26	81,16	35,45	100	9	89,84	72,04	100	0,576
V40	26	78,74	32,29	100	9	86,63	69,22	100	0,424
V45	26	75,30	28,24	100	9	83,02	65,83	100	0,472
V50	26	70,67	22,85	100	9	77,17	59,58	100	0,496
V55	26	66,35	18,57	100	9	73,04	54,69	100	0,326
V60	26	62,00	14,85	99,99	9	69,60	50,18	100	0,227
V65	26	56,15	11,14	96,86	9	65,50	45,43	100	0,152
V70	26	48,44	8,12	89,44	9	59,54	39,68	99,94	0,131
V71	26	46,35	7,63	87,7	9	57,71	38,29	99,65	0,122
V72	26	43,19	7,12	83,2	9	55,52	36,77	98,83	0,113
V73	26	35,82	0	74,06	9	52,79	35,02	96,76	0,045
V74	26	24,77	0	71,1	9	44,55	8,88	92,01	0,035
V75	26	16,16	0	60,36	9	34,38	0	70,8	0,058
V76	26	9,77	0	38,8	9	16,68	0	45,36	0,218
V77	26	1,83	0	16,24	9	5,91	0	26,63	0,167
V78	26	0,35	0	3,54	9	2,05	0	14,16	0,038
V79	26	0,01	0	0,14	9	0,49	0	3,53	0,336

5/Volumes Trigone moins PTV

a/en absolu

Population globale

	N	Moy	Min	Max
Volume en cc	35	13,41	0,4	48,8
Dose Max en	35	74,95	71,64	81,08
Gy				
Dose Min en	34	26,65	3,27	68,05
Gy				
Dose Moy en	35	48,86	15,81	74,31
Gy				

V5	35	12,67	0,4	36,72
V10	35	10,89	0,4	23,6
V15	35	10,02	0,4	23,6
V20	35	9,50	0,4	23,6
V25	35	9,03	0,4	23,6
V30	35	8,50	0,4	23,6
V35	35	7,85	0,4	23,6
V40	35	7,08	0,4	23,52
V45	35	6,06	0,4	20,85
V50	35	4,97	0,4	17,21
V55	35	4,13	0,08	13,9
V60	35	3,33	0,07	11,75
V65	35	2,37	0,02	8,64
V70	35	1,24	0	4,96
V71	35	0,97	0	4,15
V72	35	0,68	0	3,59
V73	35	0,37	0	3,14
V74	35	0,17	0	2,11
V75	35	0,07	0	0,99
V76	35	0,03	0	0,39
V77	35	0,01	0	0,26
V78	35	0,00	0	0,14
V79	35	0,00	0	0,07

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann-Whitney (volumes en absolu du trigone moins PTV)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 0-1				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
Volume en cc	26	14,36	0,4	48,8	9	10,68	0,4	19,2	0,417
Dose Max en Gy	26	74,56	71,64	78,68	9	76,09	74	81,08	0,038
Dose Min en Gy	26	25,42	3,27	59,17	8	30,64	8,49	68,05	0,372
Dose Moy en Gy	26	47,74	15,81	74,31	9	52,11	37,89	74,11	0,734
V5	26	13,37	0,4	36,72	9	10,68	0,4	19,2	0,462

V10	26	11,02	0,4	23,6	9	10,49	0,4	19,11	0,925
V15	26	10,08	0,4	23,6	9	9,84	0,4	19,11	0,985
V20	26	9,47	0,4	23,6	9	9,57	0,4	19,11	0,806
V25	26	8,99	0,4	23,6	9	9,13	0,4	18,1	0,72
V30	26	8,50	0,4	23,6	9	8,50	0,4	17,75	0,777
V35	26	7,87	0,4	23,6	9	7,81	0,4	16,15	0,865
V40	26	7,14	0,4	23,52	9	6,92	0,4	13,06	0,836
V45	26	6,12	0,4	20,85	9	5,91	0,4	11,64	0,777
V50	26	4,97	0,4	17,21	9	4,99	0,4	9,64	0,865
V55	26	4,10	0,08	13,9	9	4,21	0,4	7,79	0,72
V60	26	3,30	0,07	11,75	9	3,41	0,31	6,08	0,637
V65	26	2,33	0,02	8,64	9	2,49	0,18	4,37	0,428
V70	26	1,18	0	4,96	9	1,41	0,05	3,85	0,29
V71	26	0,90	0	4,15	9	1,18	0,01	3,78	0,273
V72	26	0,60	0	3,3	9	0,92	0	3,59	0,191
V73	26	0,28	0	2,29	9	0,64	0	3,14	0,181
V74	26	0,09	0	0,56	9	0,40	0	2,11	0,422
V75	26	0,02	0	0,27	9	0,19	0	0,99	0,224
V76	26	0,01	0	0,2	9	0,09	0	0,39	0,227
V77	26	0,00	0	0,11	9	0,03	0	0,26	0,399
V78	26	0,00	0	0,02	9	0,02	0	0,14	0,399
V79	26	0,00	0	0	9	0,01	0	0,07	0,089

a/en relatif

Population globale

	N	Moy	Min	Max
V5	35	97,81	74,11	100
V10	35	90,96	41,35	100
V15	35	86,55	32,89	100
V20	35	83,82	26,71	100
V25	35	81,36	22,05	100
V30	35	78,15	17,9	100

V35	35	73,97	14,41	100
V40	35	68,85	11,29	100
V45	35	62,08	8,56	100
V50	35	53,15	4,57	100
V55	35	46,70	0,69	100
V60	35	38,88	0,61	100
V65	35	27,98	0,11	100
V70	35	14,34	0	99,68
V71	35	11,30	0	97,97
V72	35	8,09	0	93,25
V73	35	4,60	0	81,44
V74	35	2,42	0	54,84
V75	35	1,06	0	25,85
V76	35	0,44	0	9,47
V77	35	0,10	0	2,35
V78	35	0,04	0	1,26
V79	35	0,02	0	0,67

Groupe avec une toxicité 0-1 vs toxicité 2-3 et test de Mann-Whitney (volumes en relatif du trigone moins PTV)

	Toxicité de grade 0-1				Toxicité de grade 2-3				p-value
	N	Moy	Min	Max	N	Moy	Min	Max	
V5	26	97,05	74,1	100	9	100,00	100	100	0,219
V10	26	88,21	41,4	100	9	98,93	92,73	100	0,265
V15	26	83,66	32,9	100	9	94,90	75,22	100	0,371
V20	26	80,74	26,7	100	9	92,72	68,17	100	0,315
V25	26	78,34	22,1	100	9	90,11	62,62	100	0,378
V30	26	75,49	17,9	100	9	85,83	57,43	100	0,682
V35	26	71,46	14,4	100	9	81,22	52,63	100	0,55
V40	26	66,55	11,3	100	9	75,51	47,85	100	0,456
V45	26	59,65	8,56	100	9	69,08	42,39	100	0,325
V50	26	51,78	4,57	100	9	57,14	34,65	100	0,416
V55	26	45,56	0,69	100	9	50,00	26,1	100	0,345

V60	26	37,91	0,61	99,98	9	41,69	18,37	100	0,406
V65	26	26,78	0,11	90,87	9	31,48	11,06	100	0,345
V70	26	12,39	0	62,78	9	19,96	4,89	99,68	0,163
V71	26	9,16	0	50,12	9	17,49	3,4	97,97	0,105
V72	26	5,82	0	34,28	9	14,67	2,02	93,25	0,045
V73	26	2,28	0	9,69	9	11,33	0,83	81,44	0,059
V74	26	0,72	0	3,91	9	7,32	0	54,84	0,106
V75	26	0,21	0	2,27	9	3,53	0	25,85	0,327
V76	26	0,08	0	1,7	9	1,47	0	9,47	0,051
V77	26	0,04	0	0,99	9	0,27	0	2,35	0,095
V78	26	0,01	0	0,17	9	0,14	0	1,26	0,399
V79	26	0,00	0	0	9	0,07	0	0,67	0,089

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract.					
Hematuria	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; urinary catheter or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications or hospitalization indicated; elective endoscopic, radiologic or operative intervention indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate blood in the urine.					
Urinary fistula	-	Noninvasive intervention indicated; urinary or suprapubic catheter placement indicated	Limiting self care ADL; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated; permanent urinary diversion indicated	Life-threatening consequences; urgent radiologic or operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between any part of the urinary system and another organ or anatomic site.					
Urinary frequency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by urination at short intervals.					
Urinary incontinence	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated	Spontaneous; pads indicated; limiting instrumental ADL	Intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections); operative intervention indicated; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by inability to control the flow of urine from the bladder.					
Urinary retention	Urinary, suprapubic or intermittent catheter placement not indicated; able to void with some residual	Placement of urinary, suprapubic or intermittent catheter placement indicated; medication indicated	Elective operative or radiologic intervention indicated; substantial loss of affected kidney function or mass	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of urine within the bladder because of the inability to urinate.					

Renal and urinary disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Urinary tract obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Symptomatic but no hydronephrosis, sepsis or renal dysfunction; urethral dilation, urinary or suprapubic catheter indicated	Symptomatic and altered organ function (e.g., hydronephrosis, or renal dysfunction); elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of the normal flow of contents of the urinary tract.					
Urinary tract pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the urinary tract.					
Urinary urgency	Present	Limiting instrumental ADL; medical management indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden compelling urge to urinate.					

Bladder perforation	-	Extraperitoneal perforation, indwelling catheter indicated	Intraperitoneal perforation; elective radiologic, endoscopic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the bladder wall.					
Bladder spasm	Intervention not indicated	Antispasmodics indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden and involuntary contraction of the bladder wall.					

Liste des abréviations :

cc	Centimètre cube
CGE	Cobalt Gray Equivalent
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COX-2	Cyclo-oxygénase 2
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
CTV	Clinical Target Volume ou volume-cible anatomoclinique
DRR	digitally reconstructed radiography Image Radiologique Reconstituée
EBV	Beam's eye view
EGF	Facteur de croissance épidermique
EGFR	Recepteur du facteur de croissance épidermique
EUT	Early urinary toxicity
GETUG	Groupe d'étude des tumeurs urogénitales
GI	Gastro-intestinal
GTV	Gross Tumor Volume ou volume tumoral macroscopique
GU	Génito-urinaire
Gy	Gray
GyE	Gray équivalent
HDR	Haut débit de dose
HDV	Histogramme Dose Volume
HDVa	Histogramme Dose Volume en absolu
HDVr	Histogramme Dose Volume en relatif
HDVs	Histogrammes Doses Volumes
HR	Hazard ratio
HT	Hormonothérapie
IC95	Intervalle de confiance à 95%
ICAM	Molécule d'adhésion intracellulaire
ICRU	Commission internationale des unités et mesures radiologiques
IGRT	Radiothérapie guidée par l'image
IM	Marge interne
IMRT	RCMI radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
IPSS	International Prostate Symptom Score
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISUP	International Society of Urological Pathology
ITV	Volume-cible interne
IV	Volume irradié
LENT/SOMA	Late effects of normal tissues/ Subjective, Objective, Management, Analytic scales
MAX	Maximal

MeV	Mégaélectronvolt
MGH	Massachusetts General Hospital
MIN	Minimal
MLC	Collimateur multilames
MOY	Moyenne
MRC	Medical Research Council
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NTCP	(Normal Tissue Complication Probability) probabilité de complication des tissus sains
OAR	Organe à risque
OR	Odd Ratio
PROG	Proton Radiation Oncology Group
PRV	Volume prévisionnel des organes à risque
PSA	Antigène prostatique spécifique
PTV	Planning Target Volume ou volume-cible prévisionnel
QUANTEC	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
RBE	Relative biological effectiveness
RCMI	Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RR	Risque relatif
RT	Radiothérapie
RT2D	Radiothérapie 2 D
RTC3D	Radiothérapie conformationnelle 3D
RTH	Radiothérapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTUP	Résection transurétrale de la prostate
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SFRO	Société française de radiothérapie oncologique
SG	Score de Gleason
SM	Marge liée aux incertitudes de mise en place et de l'appareillage
TDM	Tomodensitométrie
TNM	Tumeur ganglion métastase
TPS	Système de planification du traitement
TR	Toucher rectal
TU	Toxicité urinaire
TUA= TUP	Toxicité urinaire aiguë = Toxicité urinaire précoce
TV	Volume traité
UCLA PCI	University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index
UPIII	Uroplakines III
Vx	Le volume recevant au moins la dose x
VS	Vésicules séminales

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

Facteurs dosimétriques et cliniques prédictifs de la toxicité urinaire précoce de la radiothérapie externe des cancers de la prostate : Etude rétrospective chez des patients traités par radiothérapie avec modulation d'intensité et guidée par l'image et évaluation des paramètres dosimétriques au niveau du trigone vésical.

Introduction : Le but de l'étude est d'évaluer les facteurs prédictifs de la toxicité urinaire précoce (TUP) chez des patients traités par RCMI et IGRT pour un cancer de la prostate au CHU de Limoges et un éventuel rôle de la dose au niveau du trigone vésical.

Matériels et méthode : 35 patients ont été traités entre 12/2013 et 8/2015 pour un cancer de la prostate par RCMI et IGRT à des doses de 72 à 76 Gy. La TUP est revue sur dossier et gradée selon le système de la CTCAE. Les facteurs cliniques associés à la TUP dans la littérature sont recueillis. Les histogrammes dose volumes (HDV) de la vessie, de la paroi de la vessie et du trigone vésical (anatomique et avec une extension) en valeurs relatives (HDVr) et absolues (HDVa) sont analysés. L'association des facteurs cliniques et dosimétriques avec la TUA \geq grade2 est analysée avec un test de chi2 et un test de Mann-Whitney.

Résultats : La TUP de grade 0, 1, 2, 3 étaient de 25.7%, 48.5%, 17.1%, et 8.6%. La dose prescrite au niveau de la prostate était de 76 Gy dans 63,9% et de 74 Gy dans 34.3%. Une irradiation est réalisée au niveau des vésicules séminales dans 74.3% et ganglionnaire dans 34.3%. Aucune association entre l'âge, une maladie diabétique, un traitement anti-agrégant et/ou anticoagulant, l'hormonothérapie ou les modalités du traitement et la TUP \geq grade2 n'est trouvée. Le V74 au niveau du trigone était significativement associé à la TUP \geq 2 pour les 2 volumes : anatomique (HDVr p=0.035 ; HDVa a p=0.011) et avec extension (HDVr p=0.035 ; HDVa p=0.017). L'association était significative pour les V65 V70 V75 de la vessie (HDVr ; pas les HDVa) et pour le V75 (HDVr et HDVa) et V70 (HDVr uniquement) de la paroi de la vessie.

Conclusion : Une relation entre TUP et les fortes doses reçues au niveau du trigone semble exister. On peut proposer de limiter le V74 dans une étude prospective.

Mots clés: radiothérapie, cancer de la prostate, facteurs prédictifs, toxicité aiguë, vessie, trigone vésical

Dosimetric and clinical predictive factors of early urinary toxicity of external radiotherapy of prostate cancer : retrospective study in patients treated with intensity modulated and image-guided radiation therapy with evaluation of dosimetric parameters of the bladder trigone.

Purpose to evaluate predictive factors of early urinary toxicity (EUT) in patients treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and image-guided radiotherapy (IGRT) for a prostate cancer in Limoges University Hospital and investigate the relationship between dosimetric parameters of the bladder trigone and such toxicity.

Methods and Materials 35 patients were treated between 12/2013 and 8/2015 for a prostate cancer with IMRT and IGRT with a prescribed dose between 72 Gy and 76 Gy. Clinical data were reviewed. the whole bladder the bladder wall, the anatomical bladder trigone and a constructed extension of the bladder trigone were delineated and there relative and absolute dose-volume- histogram (rDVH and aDVH) analyzed. We assessed a possible correlation between an RTOG/CTCAE EUT \geq 2 and clinical and dosimetric factor with a chi2 test and a Mann-Whitney test.

Results Twenty-five percent, 48.5%, 17.1%, and 8.6% of the patients had respectively a grad 0, 1, 2 and 3 EUT. The prescribed dose to the prostate was 76Gy in 63.9% and 74 Gy in 34.3%. The seminal vesicles were treated in 74.3% and the pelvic node in 34.3% of patients. No relationship between age, diabetes, antiaggregant and/or anticoagulant, hormonal therapy or treatment modality and EUT \geq 2 was found. Bladder trigone V74 was significantly associated with EUT \geq 2 in the anatomical definition (rDVH p=0.035; aDVH p=0.011) and the constructed with extension one (rDVH p=0.035; aDVH p=0.017). In the whole bladder V65 V70 an V75 were associated with EUT \geq 2 but only in the rDVH. In the bladder wall such association was found for the V75 in the rDVH and aDHV and for the V70 only in the rDVH.

Conclusion Early urinary toxicity seems to be associated with the high dose received by the trigone bladder of a routine regimen. We propose to limit the V74 in a prospective study to diminish such toxicity and perhaps even the late one.

Keywords: radiotherapy, prostate cancer, early toxicity, predictive factors, bladder, trigone bladder