

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mai 2021

Par Elodie GILBERT

Né(e) le 12 février 1991 à DIJON

Étude rétrospective comparant la radiothérapie hypofractionnée versus normofractionnée dans le cancer de la prostate tous stades confondus au CHU de Limoges :

Survie sans récurrence biochimique, toxicités précoces-tardives et impact
socio-économique.

Thèse dirigée par Pr CLAVERE Pierre

Examineurs :

M. le Professeur Pierre CLAVERE

M. le Professeur Aurélien DESCAZEAUD

M. le Professeur Jacques MONTEIL

Mme. le Docteur Gladys MAURIANGE-TURPIN

Président et Directeur

Juge

Juge

Juge



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 mai 2021

Par Elodie GILBERT

Né(e) le 12 février 1991 à DIJON

**Étude rétrospective comparant la radiothérapie hypofractionnée
versus normofractionnée dans le cancer de la prostate tous stades
confondus au CHU de Limoges :**

Survie sans récurrence biochimique, toxicités précoces-tardives et impact
socio-économique.

Thèse dirigée par Pr CLAVERE Pierre

Examineurs :

M. le Professeur Pierre CLAVERE

M. le Professeur Aurélien DESCAZEAUD

M. le Professeur Jacques MONTEIL

Mme. le Docteur Gladys MAURIANGE-TURPIN

Président et Directeur

Juge

Juge

Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

A mes parents, Christian et Dominique

A ma sœur, Maud

A mon amoureux, Florian

Et à ma Ninie.

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Vous m'avez encouragée tout au long de mon internat en m'accordant votre confiance et notamment en soutenant mes demandes d'inter-CHU au Centre Hospitalier de Lyon Sud ainsi qu'au centre Georges François Leclerc à Dijon.

Merci de soutenir ma demande d'assistanat à Niort. Vous savez que ce n'est pas sans regret que je quitte le service de Limoges. J'aurai adoré rester ici et travailler avec Hélène et Gladys, mais sur le plan personnel, ce n'est pas possible malheureusement.

Merci encore à vous.

A Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pendant ces 6 derniers mois limougeauds.

Merci de votre disponibilité et de votre bonne humeur perpétuelle dans le service de médecine nucléaire. Ce fut un excellent semestre très intéressant où j'ai pu apprendre beaucoup de choses qui me seront très utiles dans ma carrière d'oncologue-radiothérapeute.

A Monsieur le Professeur Aurélien DESCAZEAUD

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Soyez assuré de mon admiration quant à votre parcours professionnel.

Merci de votre disponibilité et merci d'avoir accepté aussi rapidement d'être dans le jury.

A Madame le Docteur Gladys MAURIANGE-TURPIN,

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

On a commencé par être co-interne puis tu as été ma super cheffe de clinique. J'ai eu beaucoup de chance de travailler avec toi, autant par tes compétences que par ta gentillesse et ta bonne humeur. En tout cas, sache que j'aurais été plus que ravie de travailler avec toi et que je suis bien triste de te quitter. J'espère qu'on pourra garder contact et s'appeler de temps en temps.

Merci encore pour tout Gladys.

Tout simplement profiter de cette thèse pour dire ce que je dis rarement tout haut mais ce que je pense très souvent tout bas...

A ma famille,

LES PLUS CHERS A MON CŒUR,

A mes parents d'amour,

A toutes ces milliers d'heures passées au téléphone, à toutes vos sessions de renforcement personnel, à tous vos précieux conseils, à toutes nos conneries, nos rires, nos larmes etc...

Ce qui est certain c'est que sans vous je n'aurai jamais réussi à réaliser mon rêve de devenir médecin. Vous m'avez donné la force, l'état d'esprit, le courage et surtout les ressources nécessaires pour arriver jusque-là. Je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous avez fait pour moi et de tout le soutien que vous avez pu m'apporter pendant toutes ces années, avec tous les sacrifices que cela a pu vous demander.

Je serai toujours votre grande fille et je serai toujours là pour vous, vous pouvez compter sur moi.

Merci pour tout, encore une fois, sans vous, je n'aurai pas pu, c'est certain. Un grand merci.

A **MON PAPA** « ton père », « krikri d'amour » et ces heures passées à faire des mathématiques d'arrache-pied avec des cures dents, à ta patience incroyable, à tous tes conseils et tes paroles toujours justes et bienveillantes. Merci de nous protéger et de toujours être là pour nous. Toutes les petites filles n'ont pas eu la chance d'avoir un papa comme toi, t'es le meilleur, et pour rien au monde je ne t'échangerai. Merci mille fois.

Je t'aime.

A **MA MAMAN**, « la reine des paupiettes », « paulette » à ces fous rires avec nos vidéos et nos imitations d'accents, à ces heures passées à corriger mes fautes de français, à tous ces massages anti-stress géniaux que tu as pu me faire etc... Je te remercie d'avoir été et d'être ma maman, de toujours prendre soin de moi et de nous avec autant d'attentions, de gentillesse, de tendresse et de sincérité. Merci mille fois.

Je t'aime.

A **MAUD**, « ta sœur », ta grande sœur sera toujours là pour toi à n'importe quelle heure du jour et de la nuit. A tous nos rots de révision, a tous nos fous rire anxieux (ou pas d'ailleurs), à nos cigarettes cachées, à nos lendemains de soirée difficiles sous le plaid avec notre sœur poilue et notre doliprane. Plus on grandit et plus on se rapproche, et ça, ça fait chaud à mon petit cœur.

Je t'aime.

A ma **NINIE internationale**, « ma sœur poilue », merci pour ton soutien, tes calins à l'infini, tes journées passées à me coller et à m'encourager travailler H24 pendant toutes ces années d'étude. C'est dur de se dire que tu n'es plus là, ton réconfort, ton calme et ta patience me manquent terriblement. Je ne t'oublierai jamais ma nenette. RIP

A **FLORIAN**, mon ami, mon amour, mon amour, mon babe. Merci de me faire autant rire et de nous supporter tous les jours, mon caractère de merde et moi. J'espère qu'on gardera cette relation pleine de complicité, de respect, d'amitié et surtout d'amour qui la rend si particulière et différente. Et bah, si un jour on m'avait dit que je dirais tout ça sur toi dans mes remerciements de thèse ... je ne l'aurais pas cru ☺ En tout cas tu fais de moi une femme heureuse et épanouie, j'ai hâte que cette nouvelle vie avec toi commence et que nos projets à LR (ou ailleurs mais bon ... hihhi) deviennent réalité. Je te louve fouini.

Je t'aime mon amour de ton love de mon love de ton love !!!

A tes parents !!

A **mon minouche** (le vrai et l'unique), qui m'a toujours soutenue et qui m'a toujours suivie partout où j'ai pu aller ces 10 dernières années. Excuse-moi pour tous ces weekends d'absence Minouche. Merci pour tout mon petit rat !!

A **mon pèpère Guy**, « ton pèpère », sache que « ton doudou » sera toujours là pour toi, toujours là pour te décoiffer après que tu te sois mis un coup de peigne, toujours là pour trinquer à notre bonne santé et boire le « petit Jésus en culotte de velours » et toujours là pour te faire rigoler. A ces balades en barques sur la Saône, à ce fameux manège tourniquet qui m'a montré ce qu'était réellement la gravité avec cette chute mémorable etc. On ne s'est pas vu assez cette année, foutu covid19, tu me manques beaucoup. Je t'aime pèpère.

A **ma mère Simone**, « mère cocotte », merci pour ces bons petits plats que tu as toujours su nous concocter avec amour, spécial dédicace à ce fameux « gâteau aux petits beurrés des familles » qui rend dingue, à ces parties de petits chevaux que j'ai gagné par enchantement, aux loto etc Merci pour tout mère, je t'aime.

A **ma petite Liliane**, t'es comme une 3^{ème} grand-mère (que personne n'a la chance d'avoir) pour moi, un grand merci aussi pour tous tes bons petits plats beurrés à souhait, à nos petites discussions téléphoniques, à toutes tes cartes et petites lettres qui vont droits au cœur, à toutes tes nombreuses attentions qui sont toutes aussi touchantes les unes que les autres, je m'excuse encore de ne pas venir plus souvent te voir dans le 5.2 mais je pense très souvent à toi et je vais essayer de venir plus souvent te voir que je serai revenue à Dijon. Je t'aime Lili.

A **ma mamie Eliane et papy René**, on est loin, on se voit peu mais je pense à vous quand même très souvent. A ces petits déjeuners au sang de lapin, à tous ces bons petits repas qu'on a partagé ensemble, à vous 2. J'espère que même si vous ne le dites pas, vous êtes fiers de votre petite fille. Je vous aime.

A mon arrière-grand-mère, **mère Jeanne** et mon arrière-grand-père, **pèpère Roger**, que j'ai connu quelques années et qui m'ont malgré tout laissé un souvenir impérissable, j'espère que là où vous êtes, vous êtes fiers de votre arrière-petite-fille. Sachez qu'il y aura toujours une part de vous à jamais blottie dans mon cœur.

A **mon parrain Eric et Isa**, merci pour tout votre soutien, votre gentillesse et votre générosité. On se voit peu, mais quand on se voit on rigole et on passe de très bons moments, et ça, c'est l'essentiel !! Je suis extrêmement touchée que vous veniez à ma thèse, c'est très important pour moi et comme à votre habitude, vous n'avez jamais loupé aucun événement. Merci beaucoup, vraiment. <3

A **ma marraine Virginie**, à toutes tes superbes cartes reçues à chacun de mes anniversaires, à ta gentillesse et ta générosité, au superbe cadre photo que tu as si bien réalisé pour mes 25 ans et qui m'a énormément touchée, du fond du cœur merci pour tout Virginie. Je pense très fort à toi, et à Lily.

A **mon filleul Enzo**, je sais bien qu'on ne se voit pas assez, mais sache que je suis très très fière d'être ta marraine, très fière du beau garçon que tu es et que tu deviens, très fière de tous tes résultats. Tu vas devenir un grand journaliste sportif mon loulou, j'en suis sûre !!! Je pense fort à toi !!

A **ma tata Annie**, la meilleure des tatas, se voir une fois cette année à cause de ce vilain covid ce n'était pas assez, j'espère que c'est la dernière fois parce que tu me manques !! A nos soirées glaces devant la télé, à tous ces supers souvenirs ! Vivement qu'on refasse des barbecues et des raclettes avec phiphi et toi.

A ma **Lisou**, aaaaaah ma lisou, la cousine de toutes les cousines, on en passe des heures au téléphone mine de rien à parler de tout, de rien, à rigoler comme des bécasses mais j'adore ça !! Merci d'être toujours là, d'avoir toujours cru en moi, merci à ta bonne humeur en toute circonstance et à ta spontanéité. Je n'ai qu'un truc à dire : vivement nos prochaines moules au roquefort ou notre raclette en plein mois d'août !!! T'es la meilleure ! <3

A mes oncles et tantes : **Thierry, Brigitte, Lulu, Alain, Muriel, Christine, Patrick.**

A mes cousins-cousines : **Alix, Bérénice, Quentin, Lucyl, Estelle, Fanny, Baptiste, Gaëlle.**

A mes amis dijonnais, mes tintins depuis 10 ans :

FACULTE DE MEDECINE and cie :

Mon **grassou des villes**, du « Elodie Jeudi » à « gras des champs », en passant par « Elodie Kebab », 15 ans maintenant que notre amitié et notre complicité dure. A tous nos moments passés ensemble à discuter, rigoler (ricaner grassieusement surtout), se moquer. Merci d'être là mon gras, merci de m'avoir si gentiment accueillie à Lyon et de m'avoir tant soutenue, merci tout simplement. Vivement que les bars réouvrent qu'on reprenne les bonnes habitudes mon gras. N'oublie pas que je serai toujours là pour toi mon grassou. <3

A **mon Lélé**, qui est parti habiter en Nouvelle-Calédonie et qui manque beaucoup en Dijonnie. A toutes nos soirées, à nos baltha même à 2, à ces corpo-ski, à nos explorations d'appartement bourrés, à tous ces fous rires et moments passés ensemble. Tu manques beaucoup. N'oublions pas cette belle phrase culte du bam-jam : « Mimiiiiiiii, la bièèèèèrreeeee, miiiiiiiiii » A **ma Juju**, 12 ans d'amitié, à festoyer, rigoler, profiter, discuter, se confier, se conseiller. Merci pour tous ces moments, à ces fous rire et moments mémorables au Brusca (l'épisode de la voiture décapotable avec Lélé restera gravé à jamais je pense ☺), à Dijon, à Marseille, à la Corposki dans la belle merco de tes parents à chanter du Louise Attaque à-tue-tête etc... Avec toi je le sais c'est différent, loin des yeux mais pas loin du cœur ma Juju. Sache que tu me manques beaucoup. A **vous 2**, le plus beau couple que je connaisse (je ne suis pas peu fière d'y être un peu à l'origine j'avoue ahah), j'ai hâte que vous rentriez pour qu'on s'organise de chouettes weekends et qu'on puisse enfin se retrouver. Je vous aime fort !

A **Damien**, « **mon daddy** », 15 ans plus tard, te voilà maintenant papa. On est loin de notre mémorable fête des 18-20 ans, de nos galères de P1 et de D4 etc Merci de m'avoir aidée et d'avoir été à mes côtés pour tous ces moments, la P1 je te la dois en partie, merci encore, vraiment. Je suis très fière de toi et de ton rétablissement en tout cas mon vieux Damien. Tu le sais, je serais toujours là pour toi, pour Manon et pour Mahé, pour sûr !!!

A **Germain**, à toutes ces soirées de jeunots qu'on a pu passer, de la P2 à maintenant. Nos RDV bières ou resto en terrasse me manquent beaucoup et tu manques beaucoup, j'espère qu'on pourra se voir très vite. Merci d'avoir toujours été là, merci pour tous tes conseils bienveillants, merci pour ton soutien et tes nombreux remontages de moral, merci beaucoup !!!

A **Nico**, « mon Pzartek », merci de me permettre de ne pas être aveugle, merci de nous faire autant rire en soirée avec tes yeux qui louchent, merci à ton naturel parfois déconcertant mais tellement drôle.

A **Florette**, à toutes ces soirées, ces parties de pétanques et tous ces cocktails que tu confectionnes mieux que personne. Vivement les prochaines vacances !!! Bien déçue que tu ne sois pas là pour mon inter-chu, mais je t'attends de pied ferme pour la ré-ouverture des bars et des restau Florette ;)

A **Brenot**, merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir toujours soutenue, merci pour tous ces nombreux fou-rires et toutes ces soirées mémorables. Hâte de te revoir, merci pour tout mon vieux Brenot, t'es un mec en or, ne change rien !

A **Vico**, le roi des problèmes, qu'on aime quand même beaucoup, vivement nos prochaines vacances dis Claudie.

A **Rouxmain**, notre fin gourmet, je ne te remercierai jamais assez de m'avoir fait vivre ces choses bizarres avec tes lunettes de réalité virtuelle stvcqjvd ahahah

A **Iulia**, merci pour ta bonne humeur et ton amour pour le SPRRITZZZ !!! Je suis ravie de t'avoir rencontrée et que vous soyez heureux avec ce bon vieux roums. A nos futurs restos étoilés ahah

A **Raph**, à toutes nos soirées un peu trop arrosées, nos rigolades qui manquent en cette période covidienne. Maintenant tu es un papa respecté et respectable qui va faire du canasson le weekend en famille, les temps changent mais je suis ravie que tu t'épanouisses comme ça ☺

A **Rabuuuuu**, de nos 7ans au handball à maintenant, à tous nos fou-rires, à toutes nos torches de lumière, à tous ces supers moments qu'on a pu passer. Maintenant que je vais être libérée délivrée et plus près, j'espère vraiment du fond du cœur qu'on se verra plus ma vieille Rabu, parce que tu me manques. <3

A **Jules**, à ce mystérieux BG que tu es, merci pour ces quelques sessions ski nautique où tu brillais pendant que je réussissais péniblement à faire de ridicules ricochets avec ma tête, je finirais par cette belle phrase que tu aimes tant « Fontaine, je ne boirais pas de ton eau » !

A **Nico B**, un travailleur né avec une gentillesse rare, j'espère que tu continueras de venir passer quelques weekends vers nous peu importe où on sera. Merci pour tout Nico.

A **Soso** a Ouïe dire des choses, merci pour tous ces bons moments et à toutes tes supers blagues. J'espère te revoir très vite.

A **Dipdip**, merci pour toutes ces rigolades, à ces sessions de secret story chez mon gras et tous ces supers moments de jeunesse. Hâte de rencontrer ta magnifique petite fille.

A **Tuph**, « Momo » à toutes ces soirées géniales qu'on a pu passer, à tes sessions poussage de fonte « Wesh tu travailles ton corps de raclure ! », j'espère qu'on se reverra vite après votre périple à Tahiti.

A **mon vieux Jordi**, merci pour toutes ces soirées étudiantes dans ton appartement dijonnais, les meilleurs souvenirs étudiants !! Depuis le lycée, du footeux des Lentillères à l'urgentiste montpelliérain, il s'en est passé des choses mon tintin ... Limoges c'est fini, j'espère qu'on pourra se voir plus maintenant.

A **Momo du Ghetto**, merci pour toutes ces soirées et ces supers moments passés, ces soirées montpelliéraines et surtout cette fameuse soirée chez tes parents dont on se souviendra tous longtemps je pense ahah Désolée pour les vacances dernières et à très vite ma vieille momo !

A **Cussac**, la cussac-ière, notre surfeur inconditionnel, merci pour tes initiations de cerf-volant, de surf etc et vive le pouls POLPITÉ !!!

A **VoizVoiz**, El Profesor, merci pour toutes tes explications meilleures que les profs et tes supers fiches de révision, merci pour tes bons petits plats de chef, vivement les prochaines soirées dijonnaises et les prochaines vacances avec super Laulau !!

A **Mich**, merci pour ce super weekend à Nevers city beach, en espérant qu'on se fera des weekends Niçois farniente-cocktails et rochelais rugby-surf à l'avenir !!

A **Marine**, à ces sessions pétanque et cocktails et à tous ces balta endiablés.

A toute l'équipe des **Chevaliers**, qui nous a beaucoup fait rire pendant toutes ces années de fac, merci à vous et j'espère à très vite : Damien (encore toi), Etienne, Thomas, Claudiu et Quentin. Vive TF1 et les fêtes de Bayonne !!

Et merci à notre **Dalila** internationale des urgences dijonnaises et son inconditionnel dévouement pour ses externes préférés. Merci d'avoir toujours répondu présent et merci pour ton précieux aide qui a toujours su être au rendez-vous.

FACULTE DE PHARMACIE (CIE la famille)

A Rizou, merci d'avoir toujours été là pour moi, quand ça allait et quand ça n'allait pas. Merci pour toutes ces soirées, tous ces fous rires, toutes ces journées plages à boire des cocktails. Je peux écrire aucune de tes phrases cultes dans ces remerciements mais sache qu'elles sont bien ancrées dans ma tête, je te les écrirais sur ton exemplaire de thèse ma rizou. Ahah Hâte qu'on se revoie et qu'on fasse notre raclette sur la plage, ça fait beaucoup trop longtemps là. Bisous à ta douce et ta saloperie de chatte mangeuse de mollet pour sûr !! Et bénis soit le fruit !!

A Marine, merci pour ta joie de vivre, ton soutien et ton sourire, merci pour tous ces supers moments dijonnais et parisiens, merci à Kalex et toi de m'avoir accueillie comme une reine à Paris, à nos soirées l'amour est dans le pré, à nos soirées baby-boom, merci pour tout, à toutes ces soirées à rire aux éclats, et à cette mémorable soirée slip parisienne, hâte qu'on se retrouve et hâte de rencontrer cette belle Capu, vous me manquez !!

A Constance, tant de folies dans cette petite femme, c'est incroyable tant d'énergie, t'es une bouffée d'air et ça manque beaucoup ! Merci pour ces soirées à l'appartement dijonnais où on osait nous jeter des pommes parce qu'on chantait trop bien Celine Dion, quelle bande de rageux ces gens ... merci pour ces weekends dans ta maison du 71, hâte qu'on remette ça.

A Ruru, aaahh mon Ruru, tellement heureuse de t'avoir vu à Limoges récemment !! A toutes nos soirées étudiantes, et tous ces fous rires ! « Tiens si on se donnait rendez-vous dans 10 ans, même jour même heure ... » Bien sûr, on se verra bien avant mon Ruru.

A Damien, merci pour ces chouettes moments passés ensemble ! On se revoit vite à Paris.

A Orane, à tous ces fou-rires et toutes ces soirées pharmas (avec pré-soirée chez toi ahah), à tous ces supers moments. Hâte de venir te voir au Pays Basque dès que possible.

A Emma, merci pour toutes ces supers soirées, tous nos petits apéro-dinatoires dijonnais, j'espère te revoir très vite mon petit !!

Aux internes limougeauds

Limoges, c'est un peu comme le Ch'nord, on pleure en arrivant et on pleure surtout beaucoup en repartant.

A ce **bon vieux Bogey**, « Jean-Mich », « Minouche » mon gars sûr, merci pour ces gnocchis perdus, merci pour toutes ces soirées brivistes et limougeaudes (te supporter a été un enfer), merci de t'être occupé de Minouche, merci de m'avoir supportée, à nos discussions où l'on commence par parler d'URSSAF et on finit sur le palais de Poutine, à tes rap' avec l'appareil à raclette, à BOOBA, à toutes tes photos et vidéos dossiers que tu adores tant, et à ta délicatesse légendaire bien entendu !! Ça me fait chier de le dire mais tu vas me manquer faux frère.

A Caro, **ma petite Caro**, une belle amitié, qui je l'espère ne fait que commencer. Merci d'être là tout simplement. A nos apéros sushis-vin, à nos soirées aux ZINC jusqu'aux aurores, à nos conversations téléphoniques pendant des heures, merci d'être là mon petit chat. Je serais toujours là pour toi, tu le sais.

A **Sandra**, une belle amitié qui a aussi commencé à Brive, à ces supers soirées brivistes, nos belles sessions sushis-vin à bitcher et raconter tout et rien vont sacrément me manquer (et me manquent déjà), à ce beau gala (on retiendra seulement qu'on avait mis un beau rouge à lèvres hein ...), merci de m'avoir prêté ton appartement et merci de ton soutien.

A **mon Juju**, « La Flèche 22 », à toutes nos excursions brivistes, à toutes ces soirées incroyables, à tes décomptes reçus par sms qui se sont enfin arrêtés, à nos journées vin-foie gras dès 10h du matin, à ces Watson et singe en hiver endiablés, à ton talent d'imitateur de flic (mes parents ont hâte de te rencontrer mdr). Merci pour tous ces précieux souvenirs !! Ravie que tu aies rencontré Florette et surtout félicitations à elle d'avoir su te dompter, un travail de longue haleine !!! Hâte de voir grandir Louise et de passer des weekends au bord de votre nouvelle piscine ahaha

PS : Je suis au regret de t'annoncer qu'il n'y a toujours pas le tram à Brive mon Juju ;)

A **Romain D**, « papa », merci pour ton soutien sans failles, ta protection, ta joie de vivre et tous les services que tu as pu me rendre pendant tous ces semestres. Encore un grand merci d'avoir veillé sur nous avec Juju, on se souvient ce que ça a pu donner quand tu nous laissais (perte de téléphone, soit disant vols de bouteilles, gardes en retard etc) Tu me manques beaucoup, j'espère qu'on pourra se voir plus souvent quand on sera à La Rochelle, c'est pas loin de Poitiers quand même ... ☺ Des bisous à Jeanne, même si je sais toujours pas où elle est (seuls les vrais comprendront, on se marre sacrément hein ?)

A **Raphou**, mon fidèle acolyte de soirée, qui m'a toujours ramenée à bon port en prenant soin de moi. Merci mon Raphou, pour tes anecdotes de soirées, pour tous ces semestres de coloc et surtout toutes ces nombreuses soirées qui resteront gravées à jamais ☺ On se voit à Nantes avec la vieille Caro.

A **Max**, une chouette rencontre qui est arrivée un peu tard dans ma vie limougeaude mais que je suis plus que ravie d'avoir faite. T'es un mec en or max, plein de conneries, de joie de vivre, et tellement imprévisible. Ta bonne humeur constante, ta motivation permanente pour l'apéro et les bons moments entres potes vont me manquer, merci pour tout ! Avec cette bonne vieille Popo, j'espère qu'on continuera à se voir.

A **Chachou**, je suis ravie de t'avoir dans mes amies, t'es une personne admirable rencontrée dans ce luxueux internat de Brive, à toutes ces supers soirées à l'internat, à tous ces sushis, à toutes ces pizza mille fromages, à tous ces moments incroyables que tu as su immortaliser en douce. Merci pour tout vieille Chachou.

A **Camille** « M'man », à toutes ces soirées brivistes jusqu'au bout de la nuit à supporter ce bon vieux paquito, à nos excursions chroniques chez Sephora, après tout c'est grâce à toi que j'ai la carte GOLD teh, à nos craquages de boucles d'oreille GAS, et à la torche de lumière bien entendu, merci pour tout.

A **Théa**, « Tea », merci pour tes talents d'ophtalmo qui m'ont rendu la vue mainte et mainte fois, merci pour toutes ces soirées brivistes à danser sur le billard, merci à tes crumbles délicieux et peu caloriques, à ces soirées rugby et ces soirées internats.

A **Léonore**, « Lélé », merci pour ce semestre de radiothérapie, le début de cette thèse je te la dois un peu finalement ... ahah J'espère qu'on pourra se faire des gros burgers à l'irlandais que je reviendrais vous voir !!

A **Chanty**, ravie de t'avoir connue, ça fait très plaisir de te voir à nos repas de trentenaires, mais t'as raison c'était mieux quand on n'était pas adulte teh ... j'espère que tout va aller pour toi. A très vite

A **Sophie**, à nos soirées sushis brivistes, pleins de bons souvenirs avec toi, la meilleure des pneumologues ☺

A **Kiki**, merci pour toutes ces soirées de fou, ces fous rires, et ces bons moments. Éclate-toi bien en Suisse !!

A **Princia**, « Tchutchu », colocs à Brive puis coloc à la maison à Limoges, merci de m'avoir fait découvrir le TBC (T'es bonne conasse), merci de m'avoir motivée à me mettre à la course à pied, merci pour ton poulet au curry et merci pour tout tchutchu !!! A très très vite !! Et n'oublions pas le RIIIIIZ BLANNNC !

A **Lisa et Kevin**, ravie de vous avoir rencontrés ce dernier semestre et d'avoir été en coloc avec vous. A toutes ces soirées un peu trop arrosées du jeudi soir ! Et n'oubliez pas de laisser le radiateur sur le 3 svp ! Bises à miiiiie la vieille fille du quartier !!

A **Lena**, merci pour ta connerie et ton appétence pour les petits apéros. Ravie de t'avoir rencontrée, on se revoit dès que je reviens en Limogie. N'hésite pas à nous inviter à La Réunion, si besoin on est la hihhi

A **Alexis**, ce fifou du travail nous aura apporté bien de la joie et de la bonne humeur à la coloc quand il daignait rentrer bien sûr. Merci pour ton humour débordant et cette dernière soirée à la coloc, on aura bien rigolé. Par contre, je ne te remercie pas pour la B*** sur la terrasse ahah

A **Alix**, ce super semestre à Brive restera gravé, on a eu la fine équipe. Quand on en est à se lever plus tôt pour voir teuteu faire le ménage, et qu'on prend le petit déjeuner avec despacito c'est autre chose ... ahah Merci pour toute ta bonne humeur et ta gentillesse Alix. J'espère qu'on se refera vite des sushis et du vin à l'ancienne ! Je croise les doigts pour qu'on se retrouve à la Rochelle, ça serait tellement génial, en tout cas, on vous attend de pied ferme !!

A **Florent**, à toutes ces soirées brivistes, j'espère du fond du cœur que tu as apprécié mes remix de 4h du matin depuis le fond de ton lit, ce fut avec plaisir !! A très vite à La Rochelle aussi mon vieux !

A **Florence**, plus que ravie de t'avoir rencontrée, en plus d'être belle, t'es une fille formidable, drôle et méritant d'être connue. Merci pour tout, j'espère qu'on continuera à se donner des nouvelles et à se voir.

A **Marie C**, à ces supers soirées jacuzzi à Brive, on aura quand même sacrément rigolé. Encore désolée de n'avoir jamais pu être là les weekends ☹️ Merci pour tout et j'espère à très vite.

A **Potuc et Chauvette** : « A POIL ! » (rires)

A tous les autres qui ont donné ce goût si spécial à nos soirées brivistes ou limougeaudes au bacchus, au lepr' etc : **Remix de Nancyx, à la Douch', à Paul et Agathe, à Célia, à Arnus Petrus, à Etienne titi, à Adri, à Alexine, à Clémentine (la brulée), à Amaury, à Julie.**

Au service d'oncologie du CH de Brive,

« C'est les portes du sud t'as vu !! »

A toute l'équipe qui m'a supportée, soutenue, aidée et portée pendant mes 3 premiers longs semestres d'oncologie médicale. Vous avez toutes et tous une place particulière dans mon cœur. Beaucoup de moments difficiles où vous avez su me redonner le sourire, vous étiez ma motivation pour aller en stage et m'avez aidée à supporter toutes ces « annonces » difficiles à réaliser pour un premier semestre. Et surtout merci pour tous ces supers moments, dans le service ou ailleurs.

Merci à toi **vieille Pascalou**, infirmière de l'urgence, même si on s'est directement pris la tête la première fois qu'on a travaillé ensemble avec nos deux caractères de mierda, tu fais maintenant partie de mes amies. Des fous rires il y en a eu tellement que je ne peux même pas les décrire, tes histoires de vie incroyables que tu racontes avec tant de poésie et de délicatesse, nos échappées dans ce beau magasin briviste « Venus » avec l'enfant. En plus de tout ça, t'arrives aussi à me rassurer, me conseiller et m'aider à distance. Je te remercie pour tout ça, t'es fatigante mais incroyable, merci pour tout !! Rendez-vous à LR ;)

Merci à toi **ma Juju**, t'es incroyable aussi, merci d'avoir aussi été mon échappatoire pendant ces 3 semestres difficiles, « Y'a majorque mais minorque c'est plus beau », « fais gaffe quand tu mets le cyclophosphamide à un patient qui a de l'oxygène ça fait des embolies gazeuses faut jamais faire ça », pour tous ces apéros qu'on a fait ensemble au Watson et au singe en hiver. Ça rend nostalgique tout ça, merci ma Juju !!

Merci à toi **Morgane**, la dernière recrue que j'ai connu de cette belle brochette mais bien sûr pas la moins drôle. Autant de connerie dans une même personne je ne pensais pas que ça existait. Vivement la prochaine raclette, nos prochains apéros et surtout, la prochaine coupe du monde ahah Merci

Merci à **Romain**, ce bon vieux Romano qui a su s'intégrer dans cette équipe féminine pas des plus facile à dompter, merci pour ces blagues salasses à longueur de journée, tes rires qu'on entend à l'autre bout du couloir, tes blagues etc Change rien ☺

Merci à **Juju**, merci pour ton soutien avec les conneries d'E**** Kfourien (ouais aller c'est bon je me lâche j'en avais trop gros sur la patate, fallait que ça sorte), tes blagues, ta joie de vivre, et ton aide. Ça a été très précieux au début de cet internat périlleux, merci beaucoup !! Bisous à Amélie.

Merci à **Popo**, merci pour tes conseils bienveillants et ta joie de vivre. T'es énervante parce que t'es bien trop jeune et bien trop belle (en plus d'avoir des petits tchoutchs bien évidemment). Que dieu te donne la foi de continuer à utiliser des genouillères dans tes activités extra-scolaires stvcqjvd xD

Merci à **Bergounoux** pour sa sincérité et son côté pince sans rire, à **Marie-Line** pour son rire qu'on reconnaîtrait parmi 100, à ma **grande frite** pour ta joie de vivre, à Fafa et ses histoires farfelues, à **Estouche** et sa méchante beauté, à **Max** et son bizutage dans le service, à **Céline** et ses « ah boooooonnnnh ??? », à **Aurélie**, à **Audrey**, à **Pascale**, à **Diana**, à **Laure**, à **Mélanie** et **Maïté**.

Et bien sûr merci aux deux meilleures secrétaires brivistes, **Audrey** et **Sandrine**, d'un soutien sans faille, merci d'avoir été là.

Au service d'oncologie-radiothérapie du CHU de Limoges :

Au **Professeur CLAVERE**, encore merci à vous.

A **Hélène**, mon Roger, je ne sais même pas par quoi commencer. Merci d'avoir été si patiente, merci de m'avoir tant appris, merci d'avoir été là, car clairement, sans toi, ça n'aurait pas été pareil. Nos midis à manger toutes les 2 ou toutes les 3 avec Gladys à parler de tout et de rien vont me manquer, nos contourages d'ORL me manquent, je suis bien triste de te quitter, mais ne t'inquiète pas, je saurais toujours t'appeler pour te demander conseils ou bien sûr, te dire que je reviens à Limoges et que j'irais bien boire un petit verre. Hâte de rencontrer le petit chou que tu couves depuis quelques mois, tata Gilou saura le gâter comme il se doit. Merci pour tous tes conseils qui m'ont éclairé sur l'avenir et ces muffins au nutella du relais H ahah Je te remercie encore pour tout Hélène, t'es mon modèle à moi et j'espère arriver un jour à être aussi compétente, gentille, drôle (et con) que toi hihhi « DANTON QUOI ? Bah Danton et Robespierre ... »

A **Anaïs**, à toutes ces sessions SFJRO et ces superbes soirées grandieuses où l'on rentrait les talons à la main, à ton amour du vert et à ta folie exceptionnelle ! T'es vraiment quelqu'un de formidable que je suis ravie d'avoir rencontrée, j'espère te voir quand je viendrais à Nice !! Même si je n'étais qu'une enfant immature quand on a été co-interne, merci de m'avoir appris tout ça, merci de m'avoir aidée et merci de m'avoir fait rire tout en courant partout, bien entendu.

A **Eva**, un an de co-internitude, de nombreuses discussions profondes, des confessions, des conseils, des PV, des retournements de situations et surtout beaucoup de fou-rires. Merci pour tout ton soutien et ton aide pour cette super année. Merci de m'avoir permis de rentrer voir Flo, merci de m'avoir remontée le moral et motivée pour ma thèse. Sache que tu peux compter sur moi pour la tienne, si tu as besoin n'hésites surtout pas. Merci pour ta folie et ta spontanéité, et stp, continue de me garder à jour dans la série limougeaude amour, gloire et beauté !! ahah

A **Nadira SAIDI**, merci pour vos apprentissages, nos après-midi « sein » au centrage le lundi et ce fameux tourniquet quand je vous ai embarquée avec mon stéthoscope, on aura bien rigolé.

A **Djamel AOUAD**, j'espère que la moutarde fût bonne ahah. Merci à toi.

A **Adil**, un grand merci, je pense que t'es celui qui m'a le plus aidée pour ma thèse et qui m'a expliqué le plus de chose, merci de m'avoir facilité la vie sans jamais oser râler. Merci pour tes supers cours de physique, de machines, de stéréo, j'aimerais avoir le cerveau fait comme toi. Merci beaucoup, c'est tellement rare que ça se doit d'être souligné. Merci du fond du cœur pour tout Adil.

A **Sophie L**, sans toi j'aurais été plus que perdue, merci pour ton aide dans ces statistiques de l'enfer, merci pour ton aide dans la publication de l'article, merci pour tout, heureusement que tu as été là.

A mes co-internes, **Alex, Tiff, Freddy, Yanis** merci de m'avoir supportée et merci à votre bonne humeur et à tous ce que vous avez pu m'apporter pendant mon internat.

Et merci à **toute l'équipe de physiciens et dosimétristes** : Brice, Antho, Nathalie, Laurie, Romain, Caro, Delphine, Flo, Céline et Blandine.

A tous les **manip radio de radiothérapie**, Sophie, Natasha, Chloé, Éric, Virginie, Patricia, Marie, Sandrine, Amal, Fred et Laurence.

A **Aurélie**, la meilleure des manip, merci pour ton soutien sans failles et ta joie de vivre. Merci pour tout.

Et le meilleur pour la fin, Big up tout spécial à **Fafa**, ma maman du service, qui a toujours su avoir le petit mot qui détend et fait sourire, à ta bonne humeur continue, « Gilou, ramène tes fesses, on t'attend au centrage », t'es incroyable, que ce soit avec les patients ou avec nous. Et bien sûr, merci pour tes bons fromages, merci pour tes pains de glace et tes bons petits gâteaux. Merci pour tout !

A toutes **les secrétaires**, Christine, Béa, Coco, Brigitte et notre Cathy internationale. Merci de m'avoir écoutée quand je bouillonnais et que j'avais besoin de parler (surtout Cathy et Christine ahah), merci Coco pour ces nombreux dossiers sortis des archives aussi vite que la lumière et merci pour vos rigolades.

A **Patricia**, merci pour toutes ces BU réalisées, tous tes conseils, ta patience et ta bonne humeur. Heureusement que tu es là. Merci pour tout Patou !!!

Aux internes lyonnais,

A **Charlyne**, une superbe rencontre lyonnaise, j'espère te revoir très vite que tu me racontes tous ces potins et toutes tes histoires improbables ahah

A **Professeur Adrien** et ses talents de peintre professionnel.

A **Manu**, merci à ta rigueur dans les plannings, ton calme et ta gentillesse.

A **Claire**, merci encore pour notre weekend lillois à manger des welches au maroilles, et boire des bières en regardant du rugby, un vrai weekend comme on les aime à vite refaire.

A **Juliette** et toutes ces randonnées qu'on n'a jamais faites, mais promis un jour viendra où on ira les voir ces bouquetins et ces marmottes qui mettent le chocolat dans le papier d'aluminium 😊

A **Camille** et toutes tes gâteries culinaires (ça manque beaucoup), j'ai encore rencontré personne avec une telle aisance dans les pâtisseries et dans la connerie en même temps, chapeau bas l'artiste !!

Au service des urgences de Limoges :

Pendant tout cet internat, beaucoup de gardes, beaucoup de nuits à vos côtés. Je n'aurais jamais autant aimé venir travailler si vous n'aviez pas été là. Merci à vous tous, pour tous nos délires, toutes ces choses qu'on a dû endurer et supporter à 4h du mat', tous ces fous rires de fatigue. Merci à tous.

Merci à **Marie**, mon petit chat, on a commencé aux urgences de Limoges, puis on s'est retrouvée autour d'un verre, 2 verres, 3 verres (plus si affinité bien sûr), maintenant on se retrouve avec une bonne bouffe et un beau bébé. Ça fait déjà presque 4 ans qu'on se connaît et j'espère bien que ça ne va pas s'arrêter là. Merci d'être mon amie, d'être là et de me faire rire avec tant de facilité. J'espère du fond du cœur qu'on gardera contact et que je verrai mon petit juju grandir. Merci pour tout !!

Merci à **Virginie**, pour ta gentillesse, ta fraîcheur et tes compétences incroyables, plusieurs fois, heureusement que tu étais là, t'es un peu mon idole (je dois l'avouer), j'aimerais être comme toi quand je serais vieille (attends t'as quand même pas cru que j'allais te complimenter aussi facilement non plus ?!). Merci pour tout, tu seras la bienvenue à LR, bien entendu.

Merci à **Claire** et **Mathou**, ce duo infernal des urgences qui fait rire tout le monde sur son passage. Vous êtes géniales les filles, ne changez rien. Nos soirées à la grande ville me manquent et vous aussi les filles !!

Merci à **Lindsay**, pour ces apéros et ces séances de sport piano piano ahah, merci à **Nico**, RIP ta boulish broyée par ce jeune fou possédé, merci à **Romain** (vous vous êtes vraiment cassés à la Réunion au bon moment en nous abandonnant ici avec ce bon vieux covid et en nous narguant avec vos vidéos de soirées en plus ahah profitez bien surtout), merci à **Camille** et tes précieux conseils de visites et spécialités limougeaude, merci à **Audrey** (on se retrouve à la Rochelle hein ?), merci à **Flo**, merci à **Maryline** et ses splendides œufs, merci à **Sarah**, merci à **Popo** et merci à **Audrey**.

Au service de médecine nucléaire,

Au **Professeur MONTEIL**, merci encore à vous.

Merci **Guigui** pour tes conseils, ta gentillesse et ton soutien pour que je bosse ma thèse. C'était un chouette dernier semestre limougeaud, merci beaucoup. Merci à **Assmae**, de m'avoir laissée prendre du temps pour ma thèse et merci de ta gentillesse. Merci à **Sandrine**. Et bien entendu, un grand merci à toute l'équipe de médecine nucléaire.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations.....	33
I. INTRODUCTION.....	34
I.1. Épidémiologie	34
I.2. Démarche diagnostique.....	35
I.2.1. Anatomopathologie	35
I.2.2. Classification TNM du cancer de la prostate	37
I.2.3. Score de Gleason	38
I.2.4. Classification ISUP	38
I.2.5. Classification d'Amico	39
I.3. Place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate.....	39
I.3.1. Tumeurs en place	39
I.3.1.1. Tumeurs localisées : T1 ou T2 N0 M0.....	39
I.3.1.2. Tumeurs localement avancées : T3 ou T4 N0 M0.....	40
I.3.1.3. Résumé de la prise en charge des tumeurs en place	41
I.3.2. Post prostatectomie	41
I.4. La radiothérapie externe.....	42
I.4.1. Position de traitement et protocole d'acquisition des scanographies	42
I.4.2. Examens complémentaires utiles au contourage	43
I.4.3. Dose totale et fractionnement classique dans les volumes cibles	43
I.4.4. Contourage	44
I.4.4.1. Généralités de contourage en radiothérapie	44
I.4.4.2. Délimitation des différents volumes.....	45
I.4.4.2.1. Les volumes cibles anatomocliniques (CTV).....	45
I.4.4.2.2. Les volumes cibles prévisionnels (PTV)	45
I.4.4.2.3. Les organes à risque (OAR)	46
I.4.5. Dosimétrie	47
I.4.6. Techniques d'irradiation	48
I.4.6.1. Un peu d'histoire.....	48
I.4.6.2. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D).....	49
I.4.6.3. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)	49
I.4.6.4. L'Arcthérapie dynamique (VMAT)	50
I.4.6.5. Comparaison de la RC-3D et de la RCMI	51
I.5. La radiothérapie hypofractionnée	52
I.5.1. Notions de radiobiologie générale	52
I.5.2. Radiobiologie du cancer de la prostate.....	53
I.5.3. Littérature et hypofractionnement prostatique	54
II. RATIONNEL DE L'ETUDE.....	57
III. ARTICLE	58
Comparison between hypofractionated and conventional fractionated radiation therapy for all stages of prostate cancer:.....	58
A single-centre retrospective study	58
IV. DISCUSSION.....	75
IV.1. Résumé des éléments principaux de l'article	75
IV.1.1. Survie sans récurrence biochimique	75
IV.1.2. Toxicités	75

IV.1.2.1. Cystite radique	75
IV.1.2.2. Rectite radique	75
IV.1.3. Coûts	76
IV.2. Éléments supplémentaires non abordés dans l'article	76
IV.2.1. Caractéristiques générales des patients	76
IV.2.2. Survie sans récurrence biochimique	76
IV.2.3. Toxicités	77
IV.2.3.1. Généralités.....	77
IV.2.3.2. Hormonothérapie	77
IV.2.3.3. Cystite radique	78
IV.2.3.4. Rectite radique	78
IV.2.3.5. Volumes de traitement	78
IV.3. Limites	78
IV.4. Axes de réflexion futurs.....	79
IV.4.1. L'impact de la signature génomique.....	79
IV.4.2. Études en cours.....	79
V. CONCLUSION	80
Références bibliographiques.....	81
Serment d'Hippocrate.....	87

Table des illustrations

Figure 1 : Tendances de la survie nette standardisée à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic du cancer de prostate.	34
Figure 2 : Principe de réalisation des biopsies prostatiques.	35
Figure 3 : Photos de la réalisation de biopsies écho-guidées.	35
Figure 4 : Classification TNM.	37
Figure 5 : Correspondances anatomopathologiques entre le score de Gleason et la nouvelle classification ISUP.....	39
Figure 6 : Patient en cours de radiothérapie prostatique.	42
Figure 7 : Recalage Scanner-IRM :.....	43
Figure 8 : Les différents volumes à contourer en radiothérapie.....	44
Figure 9 : Grains d'or intra-prostatiques.....	46
Figure 10 : HDV en cas d'irradiation ganglionnaire pelvienne (46Gy) et prostatique (74Gy). 47	
Figure 11 : Photo d'un radiothérapeute en train de contourer.	48
Figure 12 : Distributions de doses selon les 3 techniques. <i>De haut en bas : Distributions de doses en Color Wash pour un cancer prostatique traité par radiothérapie conformationnelle classique (RC-3D), en IMRT champs fixes et en IMRT dynamique (VMAT) selon les plans transversal, frontal et sagittal de gauche à droite.</i>	50
Figure 13 : Le modèle linéaire quadratique.....	52
Figure 14 : Représentation graphique du modèle linéaire quadratique et de l'effet du fractionnement de la dose (43).	53
Figure 15 : Comparaison du délai sans récurrence biochimique entre les 2 techniques IMRT versus 3D.	77

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification ISUP.....	38
Tableau 2 : Classification d'Amico.....	39
Tableau 3 : Tableau résumant les différents traitements en fonction de l'extension tumorale (12,25).....	41
Tableau 4 : Dose totale dans les différents volumes cibles.....	44
Tableau 5 : Contraintes de doses des OAR lors d'une irradiation prostatique.....	47
Tableau 6 : Principales différences entre RC-3D et RCMI.....	51
Tableau 7 : Résumé des principaux essais randomisés sur le traitement hypofractionné du cancer de la prostate.....	56

Liste des abréviations

CTV : Clinical target volume ou volume cible anatomo-clinique

CT CAE : Common terminology criteria for adverse events

Dmax : Dose maximale

Dmoy : Dose Moyenne

GETUG : Groupe d'étude des tumeurs uro-génitales

GTV : Gross Tumor Volume ou volume tumoral macroscopique

Gy : Gray

HAS : Haute autorité de santé

HDV : Histogramme dose-volume

IMRT : Intensity-modulated radiation therapy

INCa : Institut national du cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISUP : International society of uro-pathology

OMS : Organisation mondiale de la santé

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PTV : Planning target volume ou volume cible prévisionnel

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RC-3D ou 3D-CRT : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

RSS : Rectosigmoïdoscopie

RTH : Radiothérapie

RTOG : Radiation therapy oncology group

SFRO : Société française de radiothérapie oncologique

SG : Survie globale

SSRB : Survie sans récurrence biochimique

TPS : Systèmes de planification de traitement

TR : Toucher rectal

PR : Prostatectomie radicale

RTUP : Résection trans-urétrale de prostate

NCCN : National comprehensive cancer Network

VMAT : Irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par arthrothérapie

I. INTRODUCTION

I.1. Épidémiologie

Le cancer de la prostate représente un enjeu majeur de santé publique en France puisqu'il se place au **1^{er} rang des cancers en terme d'incidence chez l'homme**, tous cancers confondus, avec 50 430 nouveaux cas estimés en 2015 devant le cancer du poumon et le cancer colorectal (1).

Il est le **3^{ème} cancer responsable du plus grand nombre de décès chez l'homme** avec 8115 décès en 2018, soit un taux de mortalité de 7,9%, après le cancer du poumon (23 000) et les cancers colorectaux (9000) (2).

C'est un cancer de l'homme âgé avec plus de trois quarts des décès survenant après 75 ans et plus d'un tiers après 85 ans en France en 2012 (3).

L'amélioration de la survie des hommes traités pour un cancer de la prostate est liée au développement du dépistage individuel par le dosage du PSA, et à une prise en charge plus efficace car plus précoce des formes agressives.

Ainsi, le taux de survie à 5 ans en fonction du stade du cancer de la prostate (données 2010 de l'INCa) a été estimé à :

- 100% pour les hommes ayant un cancer de stade T1 ;
- 92% pour les hommes ayant un cancer de stade T2 ;
- 74% pour les hommes ayant un cancer de stade T3 ;
- 60% pour les hommes ayant un cancer de stade T4.

D'après l'étude réalisée par l'INCa sur la survie des personnes atteintes d'un cancer de la prostate en France métropolitaine de 1989 à 2018 (4), on observe une amélioration de la survie nette standardisée de 24% à 5 ans et de 33% à 10 ans entre 1990 et 2010.

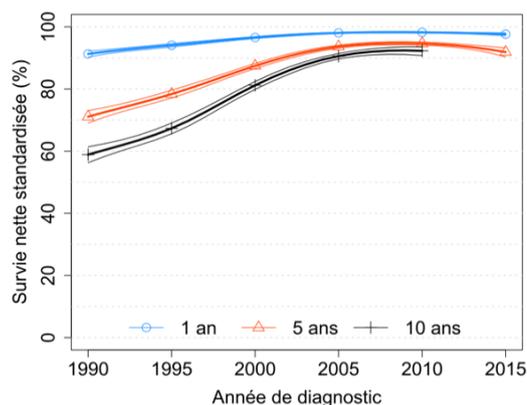


Figure 1 : Tendances de la survie nette standardisée à 1, 5 et 10 ans selon l'année de diagnostic du cancer de prostate.

I.2. Démarche diagnostique

I.2.1. Anatomopathologie

L'analyse anatomopathologique du tissu prostatique permet de confirmer le diagnostic de cancer.

Dans la majorité des cas, des **biopsies prostatiques** sont réalisées dans le cadre du dépistage individuel avec **élévation du PSA au-dessus de 4 ng/mL** et/ou **anomalie au toucher rectal (TR)**.

Les **biopsies prostatiques** sont réalisées en consultation par l'urologue et durent 5 à 15 minutes. Après préparation rectale, l'examen consiste à réaliser une série d'au moins 12 biopsies de tissus dans différentes parties de la prostate sous anesthésie locale et sous guidage échographique. Une antibioprofylaxie est administrée avant le geste afin de limiter le risque de complication infectieuse (prostatite).

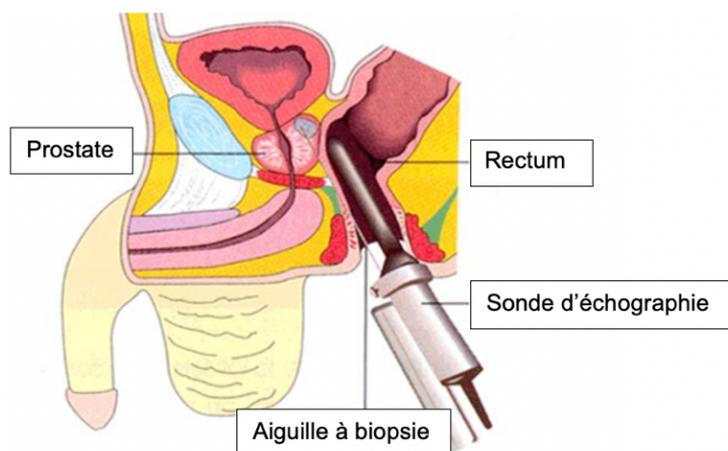


Figure 2 : Principe de réalisation des biopsies prostatiques.

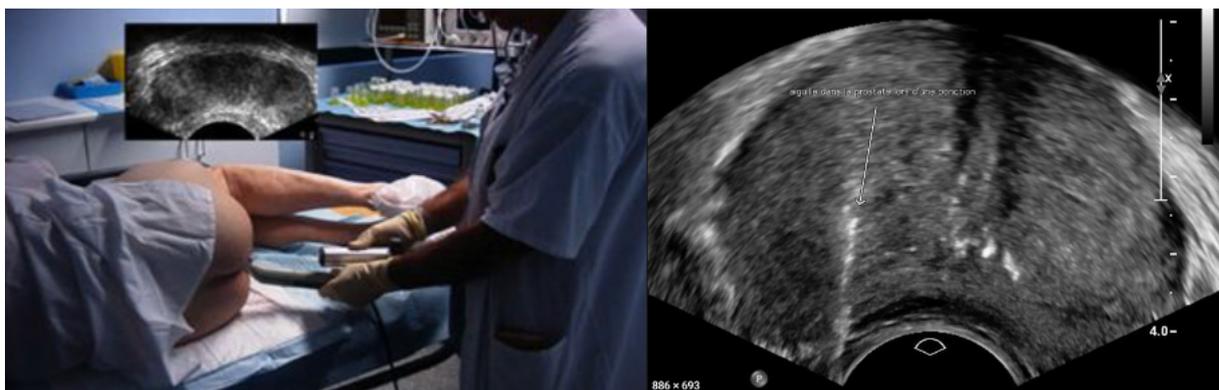


Figure 3 : Photos de la réalisation de biopsies écho-guidées.

A gauche : réalisation du geste,

A droite : échographie transrectale avec aiguille à ponction intra-prostatique.

Le diagnostic peut également être de découverte fortuite sur analyse des copeaux de résection trans-urétrale de prostate (RTUP) ou de pièce opératoire d'adénomectomie.

L'analyse au microscope par le pathologiste permet de confirmer le diagnostic de cancer et d'apporter les informations suivantes :

- Le type histologique : **adénocarcinome ++** (90%), carcinome neuro-endocrine (rare).
- L'agressivité des cellules cancéreuses définie selon une échelle, appelée **score de Gleason**,
- Le volume tumoral avec :
 - le nombre de biopsies positives,
 - atteinte d'un ou deux lobes
 - la longueur de tissus biopsique envahi par la tumeur,
- Les caractéristiques du tissu tumoral: engainements péri-nerveux, embolies vasculaires et envahissement capsulaire.

I.2.2. Classification TNM du cancer de la prostate

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 ≥ 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)

GANGLIONS REGIONAUX

Nx : Ganglions régionaux non évalués

N0 : Absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : Atteinte ganglionnaire régionale

METASTASES

Mx : Métastases à distance non évaluées

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Métastases à distance

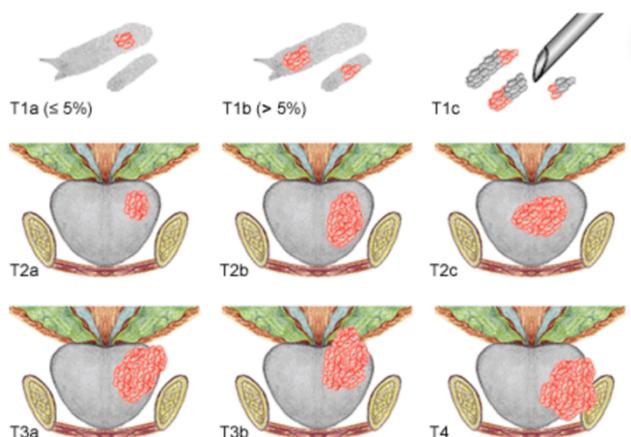


Figure 4 : Classification TNM.

I.2.3. Score de Gleason

En 1966, le Dr Donald F. Gleason de l'Université du Minnesota (5) a élaboré ce score histologique grâce à ses analyses sur de nombreux tissus prostatiques.

Il permet de définir le **grade** et représente actuellement la **classification histo-pronostique la plus couramment utilisée dans le cancer de la prostate**.

C'est un score **architectural** fondé sur l'existence de plusieurs populations tumorales au sein d'un même tissu. Ces populations sont comparées en anatomopathologie à un modèle de tissu sain selon une échelle allant de 1 à 5, **du plus différencié** (grande ressemblance avec le tissu sain) **au moins différencié** (n'ayant quasiment plus de caractéristique commune avec le tissu sain).

Plus la population tumorale est indifférenciée et plus cette dernière est agressive.

On additionne les 2 grades les plus représentés, le premier correspondant à la population tumorale majoritaire. Le score maximal est donc de 10.

Ainsi, pour 2 scores de Gleason 7, la malignité sera plus élevée pour des grades 4+3 que pour des grades 3+4.

S'il n'y a qu'un seul grade dominant, le pathologiste l'additionne quand même. Par exemple, s'il n'observe que du grade 4, le score de Gleason est de 8 (4+4).

Le score de Gleason définit ainsi l'agressivité des tumeurs :

- **Les tumeurs de score de Gleason 6 (3-3)** : tumeurs peu différenciées et peu agressives
- **Les tumeurs de score de Gleason 7 (3-4 ou 4-3)** moyennement différenciées avec dans cette catégorie, les tumeurs de Gleason 4-3 plus agressives que les tumeurs 3-4
- **Les tumeurs regroupant les tumeurs de score de Gleason 8-9-10**, tumeurs très indifférenciées et très agressives

I.2.4. Classification ISUP

Depuis 2014, une **nouvelle classification ISUP** (6,7), reprenant le score de Gleason mais de façon plus claire est utilisée. Elle permet notamment de discriminer facilement 2 scores Gleason 7 avec une population majoritaire différente.

Tableau 1 : Classification ISUP.

ISUP	GLEASON	TUMEUR
Groupe 1	6 (3+3)	Bien différenciée
Groupe 2	7 (3+4)	Bien à moyennement différenciée
Groupe 3	7 (4+3)	Moyennement différenciée
Groupe 4	8 (4+4)	Peu différenciée
Groupe 5	9 ou 10, (cellules de grade 5)	Indifférenciée

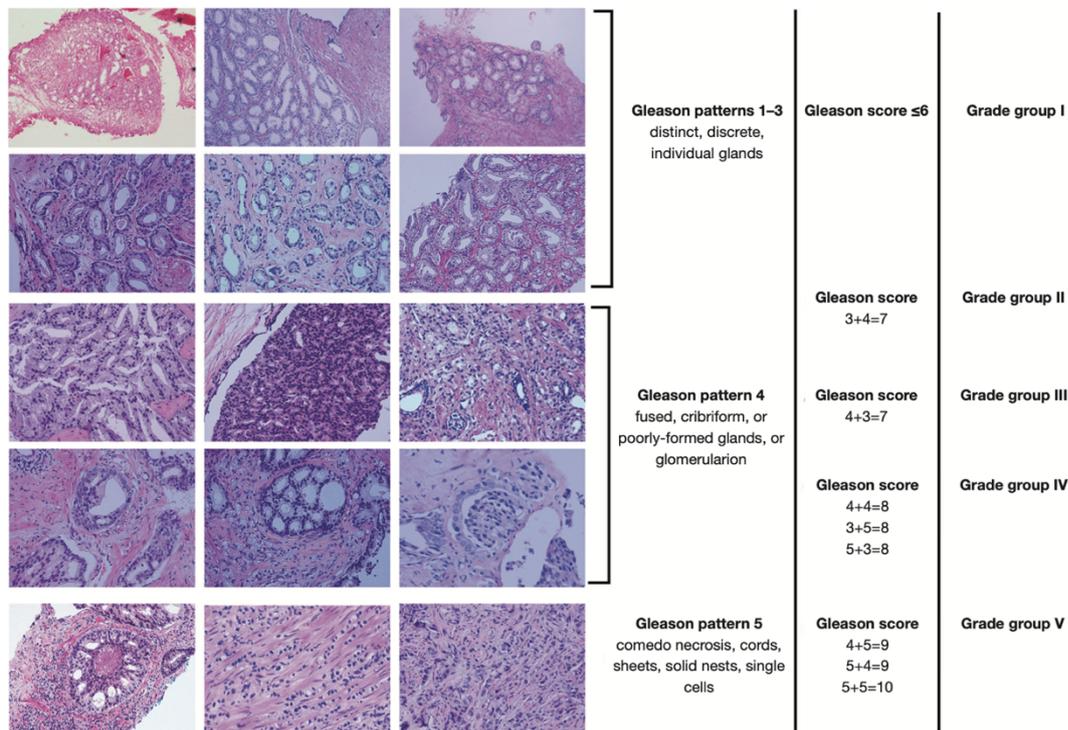


Figure 5 : Correspondances anatomopathologiques entre le score de Gleason et la nouvelle classification ISUP.

I.2.5. Classification d'Amico

Avant traitement, le score de **Gleason** associé au **stade clinique** et au dosage du taux de **PSA**, permettent de définir une **classification dite d'Amico** (8) :

Tableau 2 : Classification d'Amico

Bas risque	Score de Gleason ≤ 6 et T1c/T2a et PSA ≤ 10 ng/mL
Risque intermédiaire	Score de Gleason = 7 ou T2b ou PSA entre 11 et 20 ng/mL
Haut risque	Score de Gleason ≥ 8 ou T2c/T3a ou PSA > 20 ng/mL

I.3. Place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer de la prostate

I.3.1. Tumeurs en place

I.3.1.1. Tumeurs localisées : T1 ou T2 N0 M0

La **radiothérapie externe s'adresse à tous les cancers prostatiques localisés**, quel que soit le groupe pronostique D'Amico (9–12).

- Tumeurs localisées à faible risque d'Amico :

T1-T2a ET score de Gleason ≤ 6 ET PSA ≤ 10 ng/mL

→ Indication de **radiothérapie prostatique** en alternative à la prostatectomie radicale (PR).

→ Traitement possible par curiethérapie, ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU par Ablatherm®) ou surveillance active.

Le choix de la stratégie thérapeutique au sein des différentes options curatives (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie) ou d'une surveillance active tient compte des bénéfices et risques associés à chacune selon notamment l'âge du patient au diagnostic, les caractéristiques locales de la tumeur (volume prostatique ou existence de troubles mictionnels), les facteurs de comorbidités associés, les diverses contre-indications et le choix du patient.

- Tumeurs localisées à risque intermédiaire d'Amico :
T2b OU Gleason = 7 OU PSA entre 11 et 20 ng/mL
→ Indication de **radiothérapie avec escalade de dose** ou **radiothérapie avec boost en curiethérapie** ou **radio-hormonothérapie courte** pendant 6 mois (13,14) ou PR

- Tumeurs localisées à haut risque d'Amico :
Gleason ≥ 8 OU PSA > 20 ng/mL ou N+
→ Indication de **radio-hormonothérapie longue** de 3 ans (15–17) ou **radiothérapie avec boost en curiethérapie** ou PR.
→ Une hormonothérapie néo-ajuvante est fortement recommandée, car tout en réduisant le volume prostatique irradié, elle limite des effets secondaires (18)(19) et permet également une amélioration significative du contrôle local et du taux de survie sans maladie à 5 ans (20).

Pour les tumeurs T2c avec Gleason <8, ou certains stade T3 sélectionnés (hommes jeunes, signes fonctionnels urinaires, faible risque d'extension métastatique), une approche chirurgicale doit être discutée.

I.3.1.2. Tumeurs localement avancées : T3 ou T4 N0 M0

La **radio-hormonothérapie concomitante** est le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

En effet, dans les études de phase III avec **radiothérapie conformationnelle** (étude EORTC 22863 (21), essai RTOG 85-31 (22)), le rôle favorable d'une hormonothérapie adjuvante est maintenu avec une augmentation de la survie spécifique, de la survie sans métastase, de la survie sans progression, du contrôle local et de la survie globale (21)(22).

Concernant l'**hormonothérapie longue**, deux essais randomisés dont celui du RTOG 92-02 (23) ont comparé une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) ou longue (2 ou 3 ans) et montré une amélioration significative, en faveur de l'hormonothérapie longue, de la survie sans récurrence (46,4% vs 28,2%), de la survie spécifique (94,6% vs 91%) et du taux de métastases (11,5% vs 17%) sans bénéfice sur la survie globale.

L'irradiation des aires ganglionnaires pelviennes est optionnelle (24).

I.3.1.3. Résumé de la prise en charge des tumeurs en place

Tableau 3 : Tableau résumant les différents traitements en fonction de l'extension tumorale (12,25)

<i>Étendue de la maladie au moment du diagnostic</i>		<i>Possibilités de traitement</i>
Cancers localisés (T1 ou T2)	Faible risque	- Prostatectomie radicale - Radiothérapie externe - Curiethérapie - Surveillance active avec traitement différé - Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)
	Risque intermédiaire	- Prostatectomie radicale + curage ganglionnaire - Radiothérapie externe seule - Radiothérapie externe + boost curiethérapie - Curiethérapie seule - +/- hormonothérapie courte (6 mois) avec option radiothérapie
	Haut risque	- Radiothérapie-hormonothérapie longue (3 ans) +/- boost en curiethérapie après la radiothérapie - Prostatectomie radicale et curage ganglionnaire étendus
Cancers localement avancés (T3 ou T4)		- Radiothérapie-hormonothérapie longue (3 ans) +/- boost en curiethérapie - Prostatectomie radicale étendue
Cancers avec atteintes des ganglions voisins		- Radiothérapie-hormonothérapie longue (3 ans) - Prostatectomie radicale et curage ganglionnaire étendus
Cancers métastatiques		- Hormonothérapie longue durée - +/- radiothérapie palliative-antalgique, chimiothérapie, biphosphonates, abstention-surveillance

I.3.2. Post prostatectomie

Après une PR, une **radiothérapie externe doit être proposée devant la présence de facteurs de mauvais pronostic** :

- des marges positives,
- un PSA détectable supérieur à 0,2 ng/mL (25),
- une invasion des vésicules séminales ou une extension extra-capsulaire.

I.4. La radiothérapie externe

I.4.1. Position de traitement et protocole d'acquisition des scanographies

Lors de la réalisation du **scanner de centrage** ou scanner dosimétrique et lors de chaque séance de traitement :

- Le patient est en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine avec la possibilité d'utiliser différents moyens de contention (repose-jambes, moules thermoformés, mousse expansive, etc.),
- On recommande au patient de venir avec :
 - une **vessie pleine** ou « non vide » (par exemple : en évitant d'uriner dans les 2 heures qui précèdent l'examen ou la séance),
 - un **rectum « vide »** tant que possible
- En cas de distension rectale majeure avec un diamètre rectal antéropostérieur mesurant plus de 5 cm, une nouvelle scanographie ou la réalisation du traitement doivent être réalisées après évacuation des gaz et/ou des matières.



Figure 6 : Patient en cours de radiothérapie prostatique.

Le volume d'acquisition se situe classiquement entre l'interligne L4–L5 et la limite inférieure des petits trochanters.

Dans un volume cible ganglionnaire élargi aux aires iliaques primitives et à la partie basse des aires ganglionnaires lombo-aortiques, la limite supérieure du volume cible se projette en regard des vertèbres L2–L3, correspondant donc à une limite supérieure du champ d'acquisition T12–L1.

Les coupes scanographiques hélicoïdales sont jointives, mesurant chacune 2 à 3 mm d'épaisseur. Des repères sont placés sur la peau du patient, de façon à définir les coordonnées spatiales de la projection de l'isocentre du volume cible. L'emplacement de ces repères est le plus souvent tatoué pour pouvoir positionner le patient sous l'accélérateur d'une façon reproductible chaque jour.

I.4.2. Examens complémentaires utiles au contourage

Une **IRM prostatique** est recommandée pour :

- Réaliser le **bilan d'extension local** afin d'objectiver une éventuelle atteinte ganglionnaire ou un envahissement extra-capsulaire des vésicules séminales
- Aider à la **délimitation du volume cible anatomoclinique** en utilisant les **séquences T2** en les recalant sur les images scanographiques.

En effet, le scanner surestime d'environ 20 % le volume prostatique (en particulier au niveau de l'apex) et l'IRM trouve également son intérêt en cas de prothèse de hanche rendant la délimitation sur la scanographie plus difficile du fait des artéfacts (26).

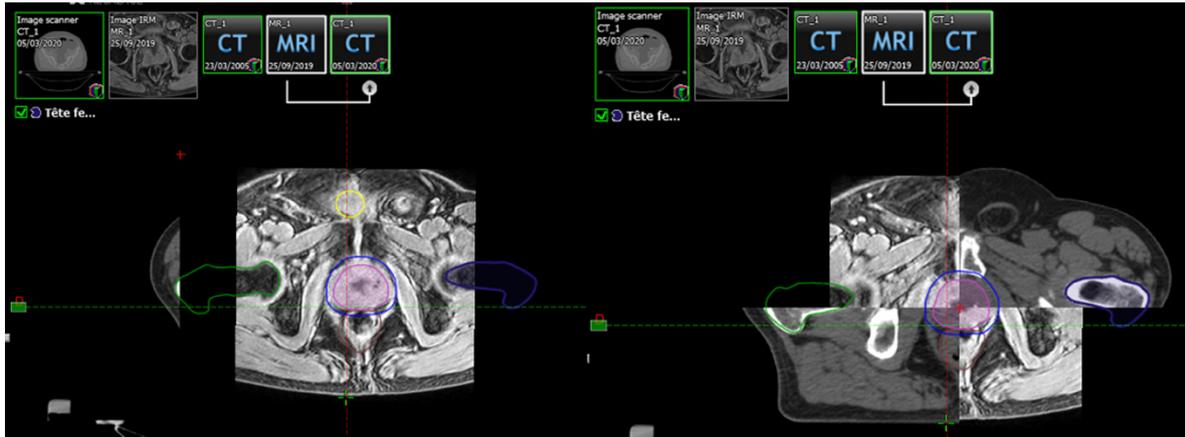


Figure 7 : Recalage Scanner-IRM :

A gauche : coupe transversale IRM avec les contours réalisés sur les images scanner.

A droite : coupe transversale IRM recalée sur coupe scanner pour aider au contourage.

I.4.3. Dose totale et fractionnement classique dans les volumes cibles

Les volumes cibles ainsi que la dose prescrite sont fonction des groupes pronostiques (27) :

- *prostate seule* pour les tumeurs de faible risque ;
- *prostate et vésicules séminales, irradiées partiellement* pour les tumeurs de pronostic intermédiaire et en *totalité* pour celles de haut risque ;
- *prostate, vésicules séminales* et éventuellement *aires ganglionnaires pelviennes* pour les tumeurs de pronostic intermédiaire et celles de haut risque suivant les résultats du score de Roach ou de la table de Partin (28).

Le bénéfice de l'irradiation des aires ganglionnaires n'est pas formellement démontré et reste controversé (29–31).

Plusieurs schémas d'irradiation (dose totale et volumes cibles) peuvent être proposés en fonction du groupe pronostique.

Tableau 4 : Dose totale dans les différents volumes cibles.

<i>Volumes cibles</i>	<i>Dose totale en fractions de 2 Gy</i>
Prostate	74-80 Gy
Vésicules séminales	
- Prophylaxie :	46-50 Gy
→ 2 premiers cm si risque intermédiaire	
→ En totalité si haut risque	
- Curatif si atteintes	60 Gy
Aires ganglionnaires	
- Prophylaxie	46-50 Gy
- Curatif	60 Gy

La **relation dose-effet** est clairement démontrée dans le groupe de **risque intermédiaire** en cas de radiothérapie seule (32,33). Une haute dose (au moins 78 Gy) est recommandée pour les tumeurs de risque intermédiaire.

Les doses totales sont délivrées avec un fractionnement standard (2Gy/séance), cinq fois par semaine.

I.4.4. Contourage

I.4.4.1. Généralités de contourage en radiothérapie

Le contourage « coupe par coupe » des **volumes cibles** et des **organes à risque (OAR)** permet une irradiation conformationnelle soit avec des caches personnalisés soit, le plus souvent, par des collimateurs multi-lames.

Le **contourage des volumes cibles**, s'effectue (dans la majorité des cas) de la façon suivante :

- 1) Contours du GTV (Gross Tumor Volume) : maladie visualisable par toutes données cliniques et d'imagerie.
- 2) Contours du CTV (Clinical Target Volume) ou volume cible anatomo-clinique :
→ il comprend le GTV et une marge tenant compte de la probabilité d'invasion microscopique selon l'histoire naturelle de la maladie
- 3) Contours du PTV (Planning Target volume) ou volume de planification de traitement :
→ il doit assurer que le CTV reçoive bien la dose prescrite
→ il est obtenu par l'addition d'une marge autour du CTV et permet de s'affranchir des mouvements du patient, des organes mobiles, des erreurs liées à l'appareillage-aux repositionnements et à la technique d'irradiation.

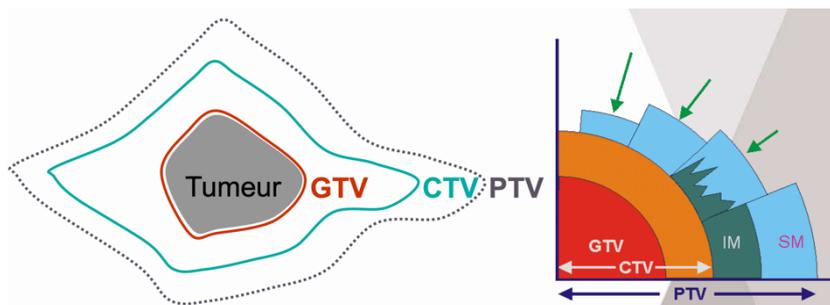


Figure 8 : Les différents volumes à contourer en radiothérapie.

I.4.4.2. Délimitation des différents volumes

I.4.4.2.1. Les volumes cibles anatomocliniques (CTV)

Les définitions des différents **volumes cibles prostatiques** suivent les recommandations des différents essais du Groupe d'Étude des Tumeurs Uro-Génitales (GETUG) (32).

Dans le cas du cancer de la prostate, la tumeur n'est pas visible au scanner, il est donc impossible de contourer un GTV. La délimitation commence d'emblée par un CTV.

Le **CTV 1** correspond, en fonction des groupes pronostiques, à la délimitation de :

- La *prostate seule* pour les tumeurs de pronostic favorable
- La *prostate et à une partie des vésicules séminales* (moitié proximale ou 2 premiers centimètres) pour les tumeurs de risque intermédiaire
- La *prostate et aux vésicules séminales en totalité* pour les tumeurs à haut risque.

Si l'on décide de traiter les aires ganglionnaires pelviennes, on doit contourer un CTV 2.

Le **CTV 2** (CTV ganglions pelviens) correspond à la délimitation des aires ganglionnaires qui peut suivre les recommandations du RTOG ou celles du protocole du GETUG 18. Les recommandations RTOG proposent (29):

- De commencer le contour pelvien à l'espace inter-vertébral L5/S1 correspondant au niveau de l'iliaque commune distale et de l'aire pré-sacrée proximal
- D'identifier les vaisseaux iliaques et d'y ajoutez une marge de 7 mm en reliant les contours iliaques externes et internes sur chaque tranche.
- D'arrêter le contour du volume iliaque externe au sommet des têtes fémorales et celui de la zone obturatrice au sommet de la symphyse pubienne.
- De contourer l'aire ganglionnaire pré-sacrée correspondant à une bande de 10 mm en avant du sacrum de S1 à S3.

I.4.4.2.2. Les volumes cibles prévisionnels (PTV)

En cas de guidage par l'image prostatique par recalage quotidien rigide de la prostate ou par repères fiduciels type grains d'or, le PTV 1 est défini par l'adjonction d'une **marge de 8 mm réduite à 5 mm en postérieur autour du CTV 1**. Les marges du volume cible prévisionnel ganglionnaire ne sont pas diminuées avec le guidage par l'image.

En l'absence de guidage par l'image, le PTV 1 est défini par l'adjonction d'une **marge de 1 cm autour du CTV 1** pour inclure le déplacement prostatique dans un axe antéropostérieur et craniospinal (35) avec une réduction de la **marge postérieure de 5 mm** pour protéger le rectum.

Le **PTV ganglionnaire** correspond toujours à une extension de **5 mm autour du CTV 2**.

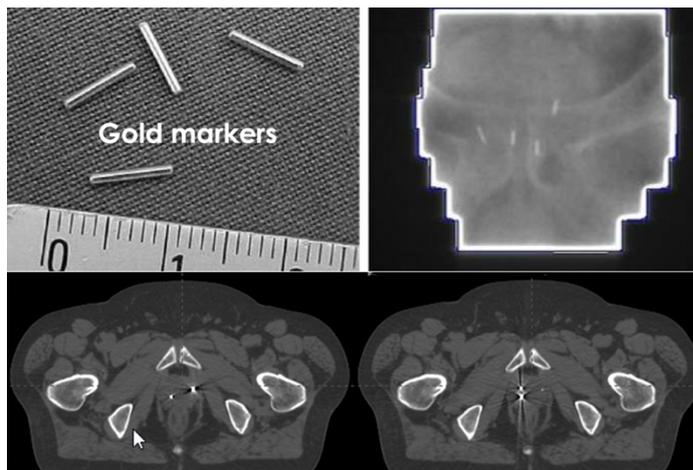


Figure 9 : Grains d'or intra-prostatiques

En haut à gauche : grains d'or avant implantation

En haut à droite : grains d'or intra-prostatiques servant au repositionnement lors des séances de radiothérapie

En bas, grains d'or intra-prostatiques visibles au scanner

I.4.4.2.3. Les organes à risque (OAR)

Pour les **OAR**, plusieurs définitions peuvent être considérées, présentant des différences minimales, en particulier celles correspondant au Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (36).

Le **canal anal** s'arrête à 3 cm de la marge anale.

Le **rectum** commence à 3 cm de la marge anale jusqu'à la charnière recto-sigmoïdienne

La **paroi rectale** correspond au volume compris entre la délimitation externe rectale et une délimitation interne définie par contraction de **5 mm** du contour externe.

La **vessie** comprend l'organe dans sa totalité.

La **paroi vésicale** correspond au volume compris entre la délimitation externe vésicale et une délimitation interne définie par contraction de **7 mm** du contour externe.

Le **bulbe pénien** est dessiné sur les coupes où il apparaît, 10 à 15 mm sous l'apex prostatique mais sa segmentation est facultative.

L'**intestin grêle** correspond à la cavité « intestinale » délimitée par la paroi pelvienne latéralement, la face postérieure de la paroi abdominale en avant, le rectum et la vessie en bas et le bord supérieur de l'os iliaque en haut, excluant les volumes cibles anatomocliniques, la vessie, le rectum et les muscles abdominopelviques. Sa délimitation est nécessaire qu'en cas d'irradiation ganglionnaire.

Le **contourage des OAR** permet, en définissant individuellement chaque organe de ne pas dépasser une certaine contrainte de dose. Ces contraintes de doses ont été élaborées suite à plusieurs études et répertoriées par le GETUG 06 :

Tableau 5 : Contraintes de doses des OAR lors d'une irradiation prostatique

OAR	Contraintes de dose (GETUG 06)
Rectum	Dmax (1%) < 76 Gy D25% < 72 Gy D50% < 60 Gy
Vessie	Dmax (1%) < 80 Gy D25% < 74 Gy D50% < 70 Gy
Têtes fémorales	Dmax < 55 Gy V50 < 5%
Digestif	Dmax < 66 Gy D200cc < 40 Gy D450cc < 30 Gy

I.4.5. Dosimétrie

Une **étude dosimétrique**, tant au niveau des volumes cibles que des OAR adjacents, permet d'optimiser la balistique (4 à 10 faisceaux).

Pour chacun de ces volumes d'intérêt (tumeur et OAR), la distribution de dose est calculée et présentée sous forme **d'histogramme dose/volume (HDV)** correspondant à une représentation graphique globale de la distribution de dose. Pour chaque structure d'intérêt, il nous indique la proportion du volume de la structure recevant au moins un niveau de dose fixé ou une dose comprise entre deux valeurs données.

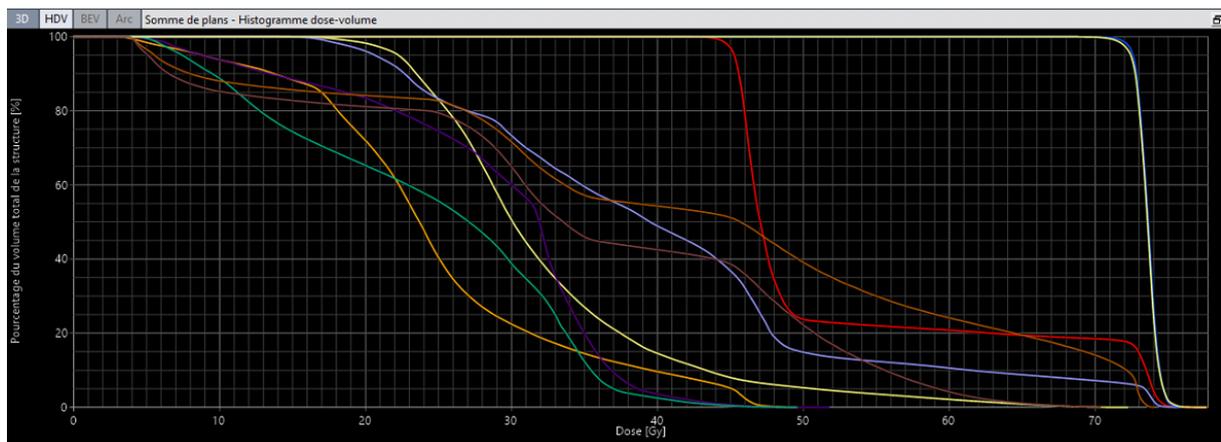


Figure 10: HDV en cas d'irradiation ganglionnaire pelvienne (46Gy) et prostatique (74Gy).

L'assurance qualité doit mettre en œuvre un positionnement et une contention du patient ainsi que des contrôles fréquents des faisceaux d'irradiation par imagerie portale.

I.4.6. Techniques d'irradiation

I.4.6.1. Un peu d'histoire

La radiothérapie est née de la découverte des **rayons X** par Wilhelm Röntgen en 1895 et de la **radioactivité** par Henri Becquerel en 1896.

En 1902, Marie Curie découvre le **radium** qui émet des rayons X qui seront utilisés au début de la radiothérapie.

En 1938, John Livingood et Glenn Seaborg découvrent le Cobalt-60 qui a permis l'arrivée des appareils de télécobalthérapie en 1955, les **bombes au cobalt-60**. Des collimateurs sont également installés sur les appareils afin de mieux cibler l'émission des rayons dans la tumeur et d'épargner les tissus sains (37).

A la fin des années 60, apparaissent les premiers **accélérateurs linéaires d'électrons**. Les électrons de haute énergie produits peuvent être utilisés directement avec une pénétration limitée aux premiers centimètres.

En 1965, la collimation de ces particules est largement améliorée avec l'arrivée du **collimateur multi-lames** (ou MLC) et les faisceaux de plus en plus fins permettent de considérablement améliorer le ciblage des volumes à traiter.

En 1974, apparaît la tomodensitométrie qui a conduit à la naissance de la **Radiothérapie Conformationnelle 3D (RC3D)**. Cette technique repose sur l'imagerie à trois dimensions de la tumeur et des organes avoisinants. Le contour des faisceaux est ajusté à la forme de la tumeur, de manière à minimiser la dose reçue par les tissus sains avoisinant. En ajustant ainsi la balistique de l'irradiation (forme, nombre, incidence et énergie des faisceaux), on a considérablement réduit les effets secondaires de la radiothérapie.

Dans les années 90, le développement de l'informatique et des **Systèmes de Planification de Traitement** (communément appelés **TPS** pour Treatment Planning Systems) permet de réaliser un calcul tridimensionnel de la dose et donc de planifier les traitements de manière beaucoup plus précise en fonction de l'anatomie propre à chaque patient et de contraintes de doses à ne pas dépasser sur certains Organes A Risques (OAR).

Au début des années 2000, les traitements se modernisent encore avec l'apparition de la **Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI ou IMRT en anglais)**. Puis, en 2008, apparition de l'arthérapie dynamique ou **VMAT** (Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie).

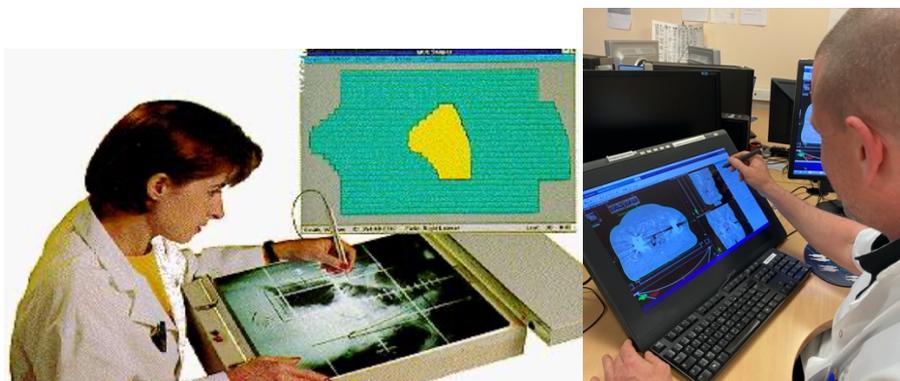


Figure 11 : Photo d'un radiothérapeute en train de contourer.

A gauche : sur une radiographie en 2D.

A droite : sur un scanner en 3D.

I.4.6.2. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D)

La **radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D)** est la première technique ayant découlé de l'apparition du scanner dosimétrique. Celui-ci a permis la vision tridimensionnelle de la tumeur et des organes.

Dans le cadre de la RC-3D, la dose est prescrite à l'**isocentre**.

La balistique doit comprendre au **minimum trois faisceaux, fixes**, coplanaires ou non, délivrant les photons X de 4 à 25 Mv sur un accélérateur linéaire.

On utilise des **collimateurs multilâmes** pour s'adapter à la complexité du volume et ainsi protéger les OAR et des **filtres** pour homogénéiser la dose.

La RC-3D utilise **une dose uniforme d'irradiation** avec une distribution de dose qui se conforme à la géométrie de la tumeur.

L'utilisation combinée de l'imagerie tridimensionnelle et des collimateurs multilâmes motorisés dont le mouvement et la position sont contrôlés par ordinateur a permis l'adaptation de la forme du faisceau de rayonnement à celle de la tumeur de façon reproductible et avec une précision millimétrique.

Le calcul dosimétrique réalisé à l'aide des **systèmes de planification de traitement (TPS)** a permis la simulation et donc l'optimisation précise de la distribution des doses reçues par le volume cible en fonction des configurations d'irradiations prévues.

Dans le service d'oncologie-radiothérapie du CHU de Limoges, cette technique a été utilisée pour la première fois en **janvier 2008**.

I.4.6.3. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

Puis, une seconde technique a également été utilisée en pratique courante : la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

La RCMI est une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans laquelle la fluence des faisceaux est modulée en cours de séance. Le **collimateur multilame** va permettre de segmenter plus ou moins finement chaque champ d'irradiation, ce qui n'est pas le cas en technique 3D où l'ouverture des lames est constante tout au long de l'irradiation.

Le champ d'irradiation est ainsi décomposé en de **multiples segments avec de forts gradients de dose entre les différents segments**.

Pour obtenir cette segmentation, il est possible de superposer des champs élémentaires statiques ou de déplacer de manière dynamique les lames au cours de l'irradiation où chaque lame est animée par un moteur indépendant et l'ensemble est piloté par ordinateur ce qui permet, grâce à un système de **dosimétrie inverse**, d'affiner la distribution de la dose.

On obtient ainsi une distribution complexe des doses adaptée à l'anatomie. La RCMI a donc un potentiel supérieur à la radiothérapie conformationnelle classique dans sa capacité à épargner les organes à risque et à couvrir plus efficacement les volumes cibles.

Dans le service d'oncologie-radiothérapie du CHU de Limoges, cette technique a été utilisée pour la première fois en **décembre 2013**.

I.4.6.4. L'Arcthérapie dynamique (VMAT)

L'arcthérapie dynamique ou **VMAT** (Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie) est la directe évolution de la RCMI, qui est actuellement **la technique de référence** utilisée pour la **radiothérapie prostatique**.

Alors que la RCMI utilise des faisceaux fixes et un faisceau modulé par les collimateurs et les variations du débit de dose, l'arcthérapie dynamique se différencie par la **rotation du bras au cours de l'irradiation**. Ainsi, plusieurs paramètres évoluent pendant l'émission du rayonnement tels que la rotation du bras et sa vitesse, le mouvement des lames, le débit de dose et la vitesse des lames. Ce mouvement du bras permet donc de démultiplier les points d'entrée, multipliant ainsi les possibilités de délivrer la dose et permettant donc de diminuer la dose aux organes à risque en se conformant au maximum au volume à traiter.

Les traitements sont faits à l'aide d'**arcs**, qui peuvent être **complets** ou **partiels**.

L'avantage de cette technique est de permettre une **protection optimale des organes à risques (OAR)** ainsi qu'une **escalade de dose** sur le volume cible.

En effet, le gradient de dose obtenu peut permettre, dans le cadre de certains cancers tel que le cancer prostatique, d'augmenter la dose sur le volume à traiter et donc d'améliorer l'efficacité du traitement sans augmenter les toxicités (26,33). Elle a cependant **l'inconvénient de délivrer plus de faibles doses aux organes sains** au pourtour du volume cible.

Dans le service d'oncologie-radiothérapie du CHU de Limoges, cette technique a été utilisée pour la première fois en **juillet 2017**, c'est pourquoi dans notre étude, aucun patient n'a été traité en technique VMAT.

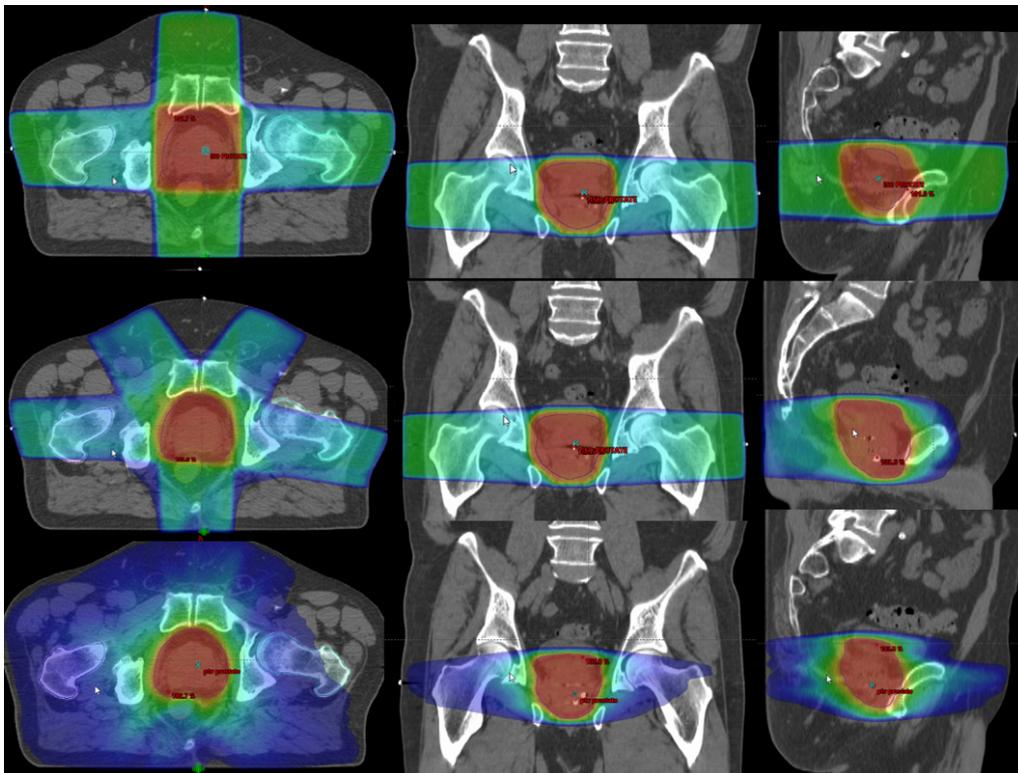


Figure 12 : Distributions de doses selon les 3 techniques.

De haut en bas : Distributions de doses en Color Wash pour un cancer prostatique traité par radiothérapie conformationnelle classique (RC-3D), en IMRT champs fixes et en IMRT dynamique (VMAT) selon les plans transversal, frontal et sagittal de gauche à droite.

I.4.6.5. Comparaison de la RC-3D et de la RCMI

Tableau 6 : Principales différences entre RC-3D et RCMI

RC-3D	RCMI
<p>Pas de définition de dose à la tumeur et aux OAR</p>	<p>Objectifs de dose à la cible et contraintes aux OAR</p> <p>Dans un premier temps, sont définis par le radiothérapeute les objectifs de dose pour le volume cible et les contraintes de dose pour les organes critiques. Ceci nécessite une définition précise de la cible et des OAR.</p>
<p>Planification classique « Forward »</p> <p>Dans la dosimétrie prévisionnelle classique, la dose à la tumeur et aux OAR représentent l'objectif final et non le point de départ du plan de traitement. Profil classique des faisceaux connu à l'avance et recherche de l'optimisation de la distribution de la dose par rapport à ce profil.</p>	<p>Planification inverse</p> <p>Définition de la dose désirée et recherche à posteriori du profil optimal des faisceaux, l'ordinateur calcul les paramètres de l'irradiation nécessaires pour parvenir aux objectifs définis par le radiothérapeute. Un logiciel de planification inverse permet par calculs itératifs, d'optimiser la balistique et la fluence des faisceaux à partir des contraintes prescrites.</p>
<p>Distribution de dose uniforme</p> <p>Traite tout le volume cible simultanément Dose uniforme de rayonnement avec une distribution uniforme d'intensité appliquée à tous les volumes de la tumeur</p>	<p>Distribution de dose hétérogène et complexe</p> <p>Les techniques de RCMI ne traitent qu'une partie du volume de la cible à un moment donné. La dose est non uniforme, le volume cible peut être traité avec plusieurs fractions simultanées d'intensités différentes. Cette décomposition des champs en multiples segments permet d'obtenir de forts gradients de dose. La RCMI est capable de générer des distributions de doses complexes.</p>

Il est maintenant admis que la RCMI telle que le VMAT est supérieure à la radiothérapie conformationnelle 3D pour certaines localisations tumorales telles que le cancer de la prostate, de la sphère ORL etc. avec une meilleure couverture du PTV, une meilleure homogénéité et une meilleure protection des organes à risque, associé à l'amélioration de la qualité de vie des patients (39–43).

I.5. La radiothérapie hypofractionnée

I.5.1. Notions de radiobiologie générale

Afin de prédire d'une façon plus générale la **sensibilité au fractionnement à l'échelle tissulaire**, des modèles mathématiques ont été élaborés à partir de courbes de survie cellulaire obtenues in vitro.

Le modèle le plus couramment admis est le **modèle linéaire quadratique**, dont l'équation est la suivante :

$$(S) = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$$

Où **d** est la dose délivrée, **α** est la capacité du modèle cellulaire à réparer les lésions de l'ADN et **β** la sensibilité aux lésions sublétales.

Logiquement, le paramètre **α** est donc **plus élevé dans les cellules saines** et le paramètre **β** est **plus élevé pour les tissus qui prolifèrent rapidement**.

A partir de cette équation appliquée au type cellulaire choisi, on peut alors définir un **ratio α/β inversement proportionnel à la sensibilité du tissu au fractionnement**.

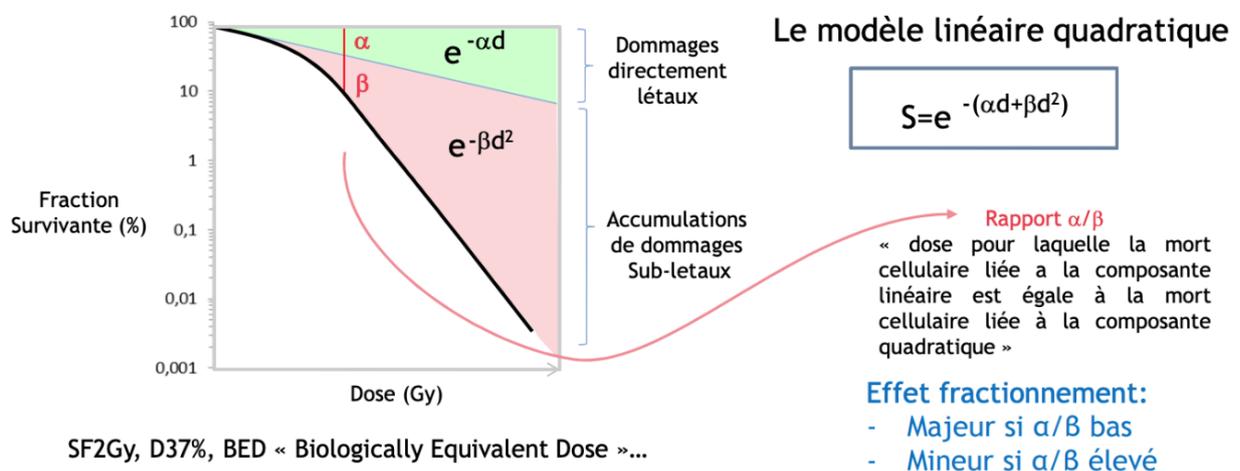


Figure 13 : Le modèle linéaire quadratique.

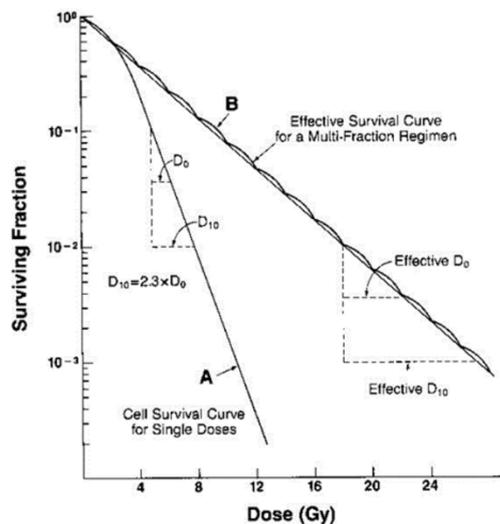


Figure 14 : Représentation graphique du modèle linéaire quadratique et de l'effet du fractionnement de la dose (43).

La **courbe A** représente l'effet de la dose délivrée en une seule fraction. La survie clonogénique suit la courbe répondant à l'équation du modèle quadratique.

La **courbe B** représente l'effet de la dose délivrée en fractions quotidiennes de 2 Gy. Entre chaque séance, une partie des dommages de l'ADN est réparée, permettant une meilleure survie clonogénique.

Le **rapport α/β** correspond donc à la dose, exprimée en **Grays (Gy)**, pour laquelle les mortalités sont dues en parts égales à des dommages directement létaux et à l'accumulation de dommages sub-létaux (44).

Cette dose donne une idée précise de la **sensibilité à la variation de la dose par fraction**.

- Si le rapport α/β est élevé (de l'ordre de 10 à 20 Gy), la **sensibilité** à la dose par fraction est **faible** : c'est le cas des tissus sains responsables des **réactions précoces** et classiquement de la **majorité des tumeurs malignes**.
- Si le rapport α/β est faible (de l'ordre de 3 à 4 Gy), la sensibilité à la dose par fraction est **élevée** : il s'agit dans ce cas des tissus responsables des réactions ou séquelles **tardives**, et de certaines tumeurs malignes comme le cancer de la prostate.

I.5.2. Radiobiologie du cancer de la prostate

En 1999, Duchesne et Peters (43) ont fait remarquer que le cancer prostatique, du fait de sa **prolifération lente**, semblait davantage s'assimiler aux tissus responsables des **complications tardives** qu'à ceux responsables des complications précoces.

Il pourrait donc présenter un **rapport α/β bas** suggérant que l'**hypofractionnement**, correspondant à une délivrance de doses par **séance supérieures aux 1,8–2 Gy de l'irradiation classique**, permettrait d'augmenter la dose radiobiologique délivrée à la tumeur sans accroître les effets toxiques induits par le traitement.

Comme l'ont montré Vogelius et al. (45) dans leur méta-analyse, de multiples études ont majoritairement conclu qu'un **rapport α/β faible entre 1,2 et 1,5** caractérisait le cancer de la prostate (39–42,44,46–49) ce qui rendrait très intéressant l'étude de schémas d'hypofractionnements modérés.

Pour cela, puisque l'on utilise une dose par fraction supérieure à 2Gy par fraction, il est nécessaire de calculer **des équivalences de doses** en utilisant le **modèle linéaire quadratique** avec la formule ci-dessous :

$$D2 = D1(\alpha/\beta + d1) / (\alpha/\beta + d2)$$

Avec **D2** = dose totale équivalente, **D1** = dose totale initiale, **d1** = dose / fraction initiale et **d2**= dose / fraction souhaitée

Ce modèle permet notamment de calculer des équivalents de dose lorsqu'une modification du fractionnement est envisagé. Cependant plusieurs limites sont à prendre en considération lorsqu'il est utilisé (accord d'experts SFRO) :

- La dose par fraction doit être comprise **entre 1 et 6 Gy** donc ne concerne **que les hypofractionnements modérés**
- L'intervalle entre les fractions doit être constant avec **au moins 6 à 8 heures entre 2 séances**
- L'**étalement** doit être globalement **constant** tout au long du traitement.

De fait, un rapport α/β de 1,5 Gy laisse espérer une amélioration des résultats en termes de contrôle tumoral, et pas seulement une « non-infériorité ». Cette amélioration n'a pu être démontrée, même dans des essais où la dose équivalente théorique se retrouvait à des niveaux aussi élevés que 84,4 Gy (50) ou même 90,4 Gy (51).

Cela pourrait suggérer soit que le rapport α/β du cancer prostatique n'est pas aussi bas qu'indiqué précédemment, soit que d'autres paramètres radiobiologiques allant dans un sens négatif ont pu annihiler le bénéfice attendu.

En effet, les recherches actuelles en radiobiologie indiquent que le cancer de la prostate n'est pas monolithique (52) et qu'une dose de radiation personnalisée en fonction de la composition génétique de la tumeur pourrait être nécessaire, comme cela a été suggéré pour d'autres cancers (53).

Si l'on accepte les valeurs très basses du rapport α/β de ces études, et donc inférieur à celui des tissus responsables des complications tardives cela impliquerait un effet bénéfique de l'hypofractionnement.

Confortés par ces données, plusieurs équipes, dont le service d'oncologie-radiothérapie du CHU de Limoges, ont alors adopté des schémas plus ou moins hypofractionnés (54–59).

I.5.3. Littérature et hypofractionnement prostatique

Comparativement au fractionnement classique, il permet de diminuer considérablement le nombre de séances, ce qui améliore le confort des patients, la logistique hospitalière et devrait donc participer à la réduction des coûts des soins de santé.

Ce fractionnement a été proposé à plusieurs reprises au cours de l'histoire de la radiothérapie (51,51,60–64).

Les caractéristiques du traitement et les résultats des essais récents évaluant les avantages d'un régime hypofractionné modéré sont résumés dans le **tableau 7**.

En ce qui concerne l'efficacité, tous **les essais de non-infériorité** ont montré la **non-infériorité du bras hypofractionné par rapport au bras fractionné conventionnel** sur la survie biochimique ou sans maladie, sauf pour un bras de l'essai CHHiP (bras 57 Gy en 19

fractions) (61). Aucune étude de supériorité n'a montré la supériorité de l'hypofractionnement au fractionnement classique (50,51,65) .

Les résultats portant sur la toxicité d'origine gastro-intestinale et génito-urinaire ont été très variables selon les études, mais **aucune différence significative majeure entre les groupes hypofractionnement et fractionnement conventionnel n'a été observée**. Bien que l'intensité et la durée des toxicités précoces gastro-intestinales et génito-urinaires aient été relativement semblables entre les groupes, ces toxicités sont généralement survenues **plus tôt chez les patients du groupe hypofractionnement** (pic des toxicités plus précoce) (57,64,65). Aucune toxicité précoce gastro-intestinale de grade ≥ 3 n'a été observée dans ces études, alors que des taux allant jusqu'à 7 % de toxicité génito-urinaire de grade 3 ont été rapportés. Les taux de toxicité tardive de grade ≥ 3 n'ont pas été supérieurs à 4 %. Les résultats sur la dysfonction sexuelle n'ont pas été différents entre les groupes (61).

Norkus et al. (67) ont évalué la qualité de vie au cours des trois premiers mois suivant la radiothérapie. Les résultats n'ont pas été significativement différents entre les groupes dans tous les domaines et sous-domaines. Globalement, la détérioration des scores dans les domaines urinaire et intestinal a été plus marquée dans le groupe hypofractionnement, mais la récupération a toutefois été plus rapide.

L'essai **PROFIT**, présenté par Catton et al (68), se distingue des deux autres études de non-infériorité, Conventional Versus Hypo- fractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer (CHHiP) (61) et RTOG 0415 (64), en comparant l'hypofractionnement modéré à une dose moderne et croissante de 78 Gy. Il a assigné de manière aléatoire 1 206 patients à **risque intermédiaire** provenant de 27 centres répartis sur trois continents, soit à un traitement de 60 Gy en fractions de 3 Gy (hypofractionnement modéré), soit à un traitement de 78 Gy en fractions de 2 Gy (fractionnement conventionnel). Cette étude de grande envergure et bien réalisée n'a révélé **aucune différence en matière d'échec biochimique à 5 ans** (dans les deux bras, 85 % ; IC à 95 %, 82 % à 88 %). Globalement, **la toxicité majeure était également équivalente**, bien **qu'une augmentation significative de la toxicité précoce GI de grade 2 ou plus pour l'hypofractionnement** et de la **toxicité tardive GI pour le fractionnement conventionnel** ait été observée. Le suivi médian était de 6 ans, avec un suivi jusqu'à 10 ans pour certains patients.

L'essai italien présenté par Arcangeli et al (65) présente les résultats définitifs après **9 ans de suivi**. Cette étude portait sur 168 patients ayant un cancer de prostate à **haut risque** avec **9 mois d'hormonothérapie** et visait à tester la **supériorité** de l'hypofractionnement modéré par rapport au fractionnement conventionnel. Les patients ont été assignés au hasard. 62Gy en 20 fractions de 3,1 Gy et comparés à un fractionnement conventionnel de 80 Gy. **L'étude est revenue négative** avec l'absence de différence significative en ce qui concerne l'absence de récurrence biochimique. La **toxicité liée au traitement était globalement toujours équivalente** entre les deux bras, conformément à l'étude antérieure (66).

En conclusion, ces études montrent **que l'efficacité à 5 ans en termes de contrôle biochimique de l'hypofractionnement est équivalente à celle du fractionnement classique pour le cancer de la prostate localisé**. Mais, des études avec un suivi de 10 ans sont nécessaires pour que l'hypofractionnement prostatique montre également son équivalence à plus long terme et puisse ainsi devenir le nouveau gold standard.

Nb patients	Risque	Type d'étude	Dose groupe NF	Dose groupe HF	Suivi médian (Années)	Technique	Résultats	Toxicité
PROFIT (68) <i>Carlton et al.</i>	RI (100%)	Non infériorité	78 Gy (39 fr)	60 Gy (20 fr)	6 ans	RCMI et RC3D	HF non supérieur à NF	GI précocé : + de grade ≥2 dans groupe HF (10% vs 16%, p=0,003) ; pas de différence pour grade ≥3 ; GU précocé : pas de différence pour grade ≥2 GI tardif : + de grade ≥2 dans groupe NF (14 vs 9%, p=0,006) ; pas de différence pour grade ≥3 GU tardif : pas de différence pour grade ≥2
RCNI (65) <i>Arcangeli et al.</i>	HR (100%)	Supériorité	80 Gy (40 fr)	62 Gy (20 fr, 4 fr par semaine)	9 ans	RC3D	HF non supérieur à NF	GI + GU précocé : pas de différence pour grade ≥2 GI + GU tardif : pas de différence pour grade ≥2 plus d'hématuries macroscopiques en HF (p=0,009)
CHHIP (61) <i>Dearmaley et al.</i>	BR (15%) RI (73%) HR (12%)	Non infériorité	74 Gy (37 fr)	60 ou 57 Gy (20 ou 19 fr)	5,2 ans	RCMI +/- IGRT	HF en 60Gy non inférieur à NF mais 57Gy inférieur à 60Gy	GI précocé : + de grade ≥2 dans le groupe HF (38% vs 25%, p<0,0001) GU précocé : pas de différence pour grade ≥2 GI et GU tardif : pas de différence pour grade ≥2
RTOG 0415 (64) <i>Lee et al.</i>	BR (100%)	Non infériorité	73,4Gy (41 fr)	70Gy (28 fr)	5,8 ans	RCMI (80%) +/- IGRT, RC3D (20%)	HF non supérieur à NF	GI + GU précocé : pas de différence pour grade ≥2 GI tardif : + de grade ≥2 dans le groupe HF (11,4% vs 18,3%, p=0,005), pas de différence pour grade ≥3 GU tardif : + de grade ≥2 dans le groupe HF (20,5% vs 26,2%, p=0,009), pas de différence pour grade ≥3
HYPRO(51) <i>Incrocci et al.</i>	HR (74%) RI (26%)	Supériorité	78 Gy (39 fr)	64,6Gy en 3,4Gy/fr, 3 fr par semaine	5 ans	RCMI ou RC3D +/- IG>RT	HF non supérieur à NF	GI précocé : + de grade ≥2 dans le groupe HF (31% vs 42%, p=0,0015), pas de différence pour grade ≥3 GU précocé : pas de différence pour grade ≥2 GI tardif : non-infériorité non démontrée pour grade ≥2 GU tardif : non-infériorité non démontrée pour grade ≥2, + de grade ≥3 dans le groupe HF (12,9% vs 19%, p=0,021)
Pollack et al.(60)	RI (66%) HR (34%)	Supériorité	76Gy (38 fr)	70,2Gy (26 fr)	7	RCMI	HF non supérieur à NF	GI + GU précocé : pas de différence pour grade ≥2 GI + GU tardif : pas de différence pour grade ≥2

Abbreviations: PROFIT, Prostate Fractionated Irradiation Trial; RCNI, Regina National Cancer Institute ; CHHIP, Conventional Versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; HYPRO, Hypofractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer; BR, Bas Risque; RI, Risque Intermédiaire; HR, Haut risque; NF, NormoFractionné; HF, HypoFractionné; RCMI, Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité ; RC3D, Radiothérapie Conformationnelle TriDimensionnelle ; GI, génito-urinaire ; GU, génito-urinaire ; fr, fraction ; Nb, nombre.

Tableau 7 : Résumé des principaux essais randomisés sur le traitement hypofractionné du cancer de la prostate

II. RATIONNEL DE L'ETUDE

Dans cette dynamique actuelle où l'on cherche à optimiser au mieux les dépenses de santé tout en conservant la qualité de vie de nos patients, l'hypofractionnement pourrait avoir un impact socio-économique majeur s'il était réellement équivalent au fractionnement conventionnel sur le plan du contrôle tumoral et de la toxicité.

En 2003, suite à plusieurs études radiobiologiques(40,69,70) confortant sur le ratio α/β faible du cancer de la prostate ayant donc très probablement une sensibilité au fractionnement élevé, Fowler et al. (71) avaient proposé des schémas possibles d'hypofractionnement et avaient calculé qu'un schéma à 60 Gy avec 20 séances de 3 Gy amènerait un gain thérapeutique de 7 %, par rapport à un schéma classique.

Confortés par les essais réalisés comparant les 2 fractionnements (51,61,64,67,68,72), plusieurs équipes ont alors adopté des schémas plus ou moins hypofractionnés, dont le service d'oncologie radiothérapie du CHU de Limoges qui a traité son premier patient en schéma hypofractionné le 29/03/2005 en technique RC3D.

Aucune étude réalisée sur population réelle, en dehors d'essai n'a été réalisée jusqu'à présent c'est pourquoi nous avons décidé de cette étude ayant pour **objectif principal** de de comparer la **survie sans récurrence biochimique** des patients traités avec un schéma **hypofractionné** à ceux ayant reçu un traitement **normofractionné**, dans le cancer de la prostate, **tous stades confondus** au CHU de Limoges, de 2005 à 2017.

Les **objectifs secondaires** sont l'étude des effets toxiques radio-induits précoces et tardifs ainsi que l'étude de l'impact socio-économique de ces deux fractionnements.

III. ARTICLE

Comparison between hypofractionated and conventional fractionated radiation therapy for all stages of prostate cancer:

A single-centre retrospective study

Elodie GILBERT¹, Gladys MAURIANGE-TURPIN¹, H el ene ORLIAC¹, Sophie LEOBON², Adil BAALI¹, Pierre CLAVERE¹.

¹ Department of Radiation Oncology, University Hospital, Limoges, France

² Department of Radiation Oncology, University Hospital, Limoges, France

Abstract

Background: Recent phase III trials have demonstrated the efficacy of moderate hypofractionated radiotherapy (HFRT) for the treatment for low- and intermediate-risk prostate cancer. Here, we compared the effects of HFRT on biochemical relapse-free survival (BRFS) to those of conventional normofractionated RT (NFRT) on prostate cancer at all stages, in a real-life population.

Methods: This retrospective study was conducted from 2005 to 2017 at Limoges University Hospital and included patients in all stages of prostate cancer without radical prostatectomy. In the hypofractionated (HF) group, patients mainly received 57–60 Gy to the prostate and 36 Gy to the seminal vesicles or pelvis if needed (3 Gy per fraction for 5 weeks; 4 fractions per week). In the normofractionated (NF) group, 74–76 Gy was delivered to the prostate and 46 Gy to the seminal vesicles or pelvis (2 Gy per fraction for 7.5 weeks; 5 fractions per week). The primary endpoint was the 5-year BRFS in both groups. Secondary endpoints included acute and late urinary and gastrointestinal (GI) toxicity, as well as the cost of both treatments.

Results: A total of 160 patients were included: 78 in the NF group and 82 in the HF group. The median age was 76 (59–86) years and the median prostate-specific antigen level was 9.5 (0.7–275) ng/mL. The median follow-up time was 5.1 (1–14) years for the HF group and 6.6 (0.9–9.4) years for the NF group. There was no significant difference in the 5-year BRFS between

groups (62% in the HF group and 67% in the NF; $p = 0.13$), and the median relapse time was 43.3 and 46.5 months, respectively ($p = 0.349$). There were also no significant difference in acute or late urinary and GI side effects between both groups, with the exception of a higher frequency of acute urinary toxicity in the NF compared to HF group.

Conclusions: The results of this study demonstrate that HFRT can be used for all stages of prostate cancer, providing equivalent 5-year RFS and toxicity profiles to conventional RT, while costing an average of 5,000 euros less per patient.

Keywords: Prostate cancer; hypofractionation; conventional fractionation; radiotherapy; biochemical relapse-free survival; toxicity, socio-economic impact

Background

Prostate cancer is the most common cancer among men in France and in Europe, with 50,430 new cases diagnosed in France (1) and 450,000 in Europe in 2018. External beam radiotherapy (RT) is one of the main treatments for prostate cancer. Conventional fractionated RT delivers a dose of 70–80 Gy in 35–40 fractions of 2 Gy, 5 days a week, with or without hormonal therapy depending on the tumour stage (2). Due to a low α/β ratio of 1.5 in the linear-quadratic formalism (3–5), prostate cancer is more sensitive to a high radiation dose per session than to the total radiation dose. Moderate hypofractionation can enhance tumour control with a higher biological tumour dose. This makes dose escalation possible; a tumour equivalent dose in 2 Gy fractions, $\text{EQD}_{(2\text{Gy})}$, at 20×3 Gy would be 77,14 Gy, without increasing the side effects. This explains why moderate hypofractionation has been investigated in several trials (6–8), which have established the non-inferiority of hypofractionation to conventional fractionation in terms of the relapse-free survival (RFS) of patients with low- and intermediate-risk disease but not in high-risk cancer (9–11). The results have varied regarding toxic effects, but there do not appear to be major differences in patient quality of life (QOL) outcomes (12,12–14). However, moderate hypofractionation may increase the therapeutic

ratio, as well as reduce treatment costs and improve QOL, by reducing the number of RT fractions needed.

The aim of this study was to compare hypofractionated RT (HFRT) and normofractionated RT (NFRT) with regard to biochemical RFS (BRFS), and to determine if moderate hypofractionation can be used in daily clinical practice for all stages of prostate cancer. We also evaluated the incidence of acute and late toxicity, as well as the socio-economic impact of the two fractionation methods.

Methods

Study design and participants

This retrospective study was conducted on patients with low- to high-risk prostate cancer seen at Limoges University Hospital (Limoges, France). The group assignments were done via two steps. First, from 2005 to 2008, a list of patients was provided by the Programme for Medicalization of Information Systems: 555 patients were treated with prostate RT and 198 were excluded due to a history of radical prostatectomy. Of the remaining 357 patients, 60 were treated with HFRT. Second, from 2008 to 2017, a list was generated by MOSAIQ® (Elekta) software: 1,571 patients were treated with prostate RT, of whom 29 were treated with HFRT and 3 were excluded (2 with a history of radical prostatectomy and 1 with post-RT chemotherapy performed in a trial). A total of 26 patients were included in the HF group. Finally, 86 prostate cancer patients were treated with HFRT at Limoges University Hospital between 2005 and 2017. Intensity-modulated RT (IMRT) was first performed at Limoges University Hospital on September 12, 2013. To compare three-dimensional conformal RT (3D-CRT) with IMRT, we enrolled patients from September 3, 2012 to April 30, 2015; a period of 2 years and 8 months was necessary to obtain a sufficient number of patients for comparison with the HF group. Initially 197 patients were enrolled, but 119 were excluded due to a history of radical prostatectomy. Finally, 78 patients were included in the normofractionated (NF) group. Paper-based data collection was used if the files were not computerized, and Crossway® (Maincare) and MOSAIQ software were used for patients who had been treated more recently.

Procedures

RT was delivered by 3D-CRT or IMRT using fiducial markers where extent possible. The clinical target volume (CTV) included the prostate for low-risk cancer, the prostate and proximal seminal vesicle for intermediate-risk cancer, and the prostate and all seminal vesicles for high-risk cancer. There was a second CTV if the pelvic lymph nodes were treated. CTV delineation was done on computed tomography (CT) images, and T2 magnetic resonance imaging (MRI) scans were co-registered with the CT images with the aid of gold fiducial markers whenever possible. The planning target volume (PTV) margin was always 1 cm (0.5 cm towards the rectum), with the exception of the PTV of the pelvic lymph nodes, which was 0.5 cm. The bladder, rectum, anal canal, femoral heads, and bowels (if there was pelvis treatment) were considered as organs at risk (OAR). In the HF group, patients mainly received 60 Gy in 20 fractions or 57 Gy in 19 fractions to the prostate, and 36 Gy in 12 fractions to the seminal vesicles or pelvis if needed, over 5 weeks (4 fractions per week). In the NF group, the dose delivered was 76 Gy in 38 fractions or 74 Gy in 37 fractions on the prostate PTV, and 46 Gy in 23 fractions, over 7.5 weeks (5 fractions per week). The main objective was to compare the 5-year BRFS between HFRT and NFRT.

The secondary objectives were to compare acute and late genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicities, as well as the cost of both treatments. The incidence of acute GI/GU side effects was evaluated and retrospectively measured during treatment using the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0, and recorded weekly using MOSAIQ software.

Outcomes

The primary endpoint was prostate-specific antigen (PSA) relapse, which was defined as nadir plus 2.0 ng/mL by the Radiation Therapy Oncology Group (15). The primary outcome measure was BRFS. The secondary endpoints were overall survival (OS), GU and GI toxicity, and the cost of treatments.

Statistical analysis

Quantitative values are expressed as the mean \pm standard deviation or median (range), and qualitative values are expressed as numbers and percentages. Comparisons were made using Student's *t*-test or the non-parametric Mann–Whitney U test, as appropriate, for continuous outcomes. Nominal variables were compared between the groups using the chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. BRFS was the interval between the date of diagnosis and date of first recurrence. OS was defined as the time between the date of diagnosis and date of death (any cause) or censored to the date of last contact. The Kaplan–Meier method was used to estimate OS and BRFS, and the log-rank test was used to assess differences between the subgroups. All data were analysed using STATVIEW software (V5.0; SAS Institute, Cary, NC, USA) and R software (V3.5.5; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Patients

A total of 160 patients from CHU Limoges were selected for treatment with HFRT ($n = 82$) and conventional NFRT ($n = 78$). The median age was 76 (59–86) years, and the median PSA level was 9.5 (0.7–275) ng/mL. The general patient characteristics are shown in **Table 1**, and the treatment patient characteristics are shown in **Table 2**.

BRFS and OS

The median follow-up time was 6.2 (0.9–14) years for all 160 patients: 5.1 (1–14) years in the HF group and 6.6 (0.9–9.4) years in the NF group. Biochemical recurrence occurred in 28 (17%) patients, including 10 (12%) of the 82 patients in the HF group and 18 (23%) of the 78 patients in the NF group, with median relapse times of 43.3 and 46.5 months, respectively ($p = 0.349$). Among those who developed biochemical failure, 20 (71.4%) had bone metastases, 4 (14.3%) had lymph nodes metastases, and 10 (35.7%) had local recurrence. The 5-year BRFS was 62% for the HF group and 67% for the NF group ($p = 0.13$; **Fig. 1**). There were no differences in OS between groups ($p = 0.95$; **Fig. 2**). At the final follow-up, among the 160

patients, 36 (22.5%) died: 21 (25.6%) in the HF group and 15 (19.2%) in the NF group (p = 0.437).

Table 1: General patient characteristics at baseline.

	Total N = 160	HF group N = 82	NF group N = 78	p-value
Age (years) Median (min-max)	76 (59–86)	78 (62–86)	73 (59–83)	<0.001
T stage : n(%)				
T1	66 (41.3%)	39 (47.6%)	27 (34.6%)	0.426
T2	72 (45%)	33 (40.2%)	39 (50%)	
T3	20 (12.5%)	9 (11%)	11 (14.1%)	
T4	2 (1.2%)	1 (1,2%)	1 (1.3%)	
Gleason Score: n (%)				
≤6	6 (47.4%)	42 (51.2%)	34 (43.6%)	0.047
7 (3+4)	38 (23.9%)	23 (28%)	15 (19.5%)	
7 (4+3)	26 (16.2%)	7 (8.5%)	19 (24.4%)	
8 (4+4)	20 (12.5%)	10 (12.2%)	10 (12.8%)	
Amico risk group				
Low	44 (27,4%)	25 (30.5%)	19 (24.4%)	0.299
Intermediate	50 (31.3%)	28 (34.1%)	22 (28.2%)	
High	66 (41.3%)	29 (35.4%)	37 (47.4%)	
PSA concentration (ng/mL): n (%)				
<10	83 (52.2)	44 (54.3)	39 (50)	0.819
10–20	50 (31.4)	25 (30.9)	25 (32.1)	
>20	26 (16.4)	12 (14.8)	14 (17.9)	
Prostate volume: n (%)				
≤50 cm ³	115 (71.9)	55 (67.1)	60 (76.9)	0.226
>50 cm ³	45 (28.1)	27 (32.9)	18 (23.1)	
Metastatic: n (%)				
Bone	9 (5.6)	4 (4.9)	5 (6.4)	0.741
Lymph node	6 (66.7)	4 (100)	2 (40)	
	3 (33.3)	0	3 (60)	0.496
Transurethral prostate resection: n (%)	37 (23.1)	18 (22)	19 (24.4)	0.862
Last known status				
Dead with recurrence	7 (4.4)	4 (4.9)	3 (3.8)	0.627
Dead without recurrence	29 (18.1)	17 (20.7)	12 (15.4)	
Living with recurrence	20 (12.5)	8 (9.8)	12 (15.4)	
Living without recurrence	104 (65)	53 (64.6)	51 (65.4)	
Deaths	36 (22.5)	21 (25.6)	15 (19.2)	0.437
Median follow-up (min-max), years	6.2 (0.9–14)	5.1 (1–14)	6.6 (0.9–9.4)	0.449
Median time to relapse (min-max), months	45 (10.9–93.5)	43.3 (17.2–73.9)	46.5 (10.9–93.2)	0.349

Table 2: Treatment patient characteristics at baseline.

	Total N = 160	HF group N = 82	NF group N = 78	p-value
Technique, Nb (%)				
3D-CRT	98 (61.2)	62 (75.6)	36 (46.2)	<0.001
IMRT/VMAT	62 (38.8)	20 (24.4)	42 (53.8)	
IGRT: fiducial markers, Nb (%)				
Yes	87 (54.3)	22 (26.8)	65 (84.4)	<0.001
No	72 (45)	60 (73.2)	12 (15.6)	
Total radiotherapy treatment time (days)				
Median (min-max)	40,5 (29-70)	33 (29-43)	56 (51-70)	-
Prescription, median (min-max)				
Total dose: Gray				
- Prostate	60 (55-76)	57 (55-60)	74 (70-76)	-
- Seminal vesicles (SV)	46 (36-76)	36 (36-60)	46 (44-76)	-
- Pelvis	46 (33-46)	36 (33-36)	46 (46-46)	-
Dose per fraction	2.5 (2-3)	3 (2.5-3)	2 (2-2)	-
Number of sessions per week	-	4	5	-
Total radiotherapy fractions received	21 (19-38)	19 (19-22)	37 (35-38)	-
Volumes treated				
Prostate only	49 (30.6)	33 (40.2)	16 (20.5)	< 0.001
Prostate + SV	78 (48.8)	44 (53.7)	34 (43.7)	
Prostate + SV + pelvic lymph nodes	33 (20.6)	5 (6.1)	28 (35.9)	

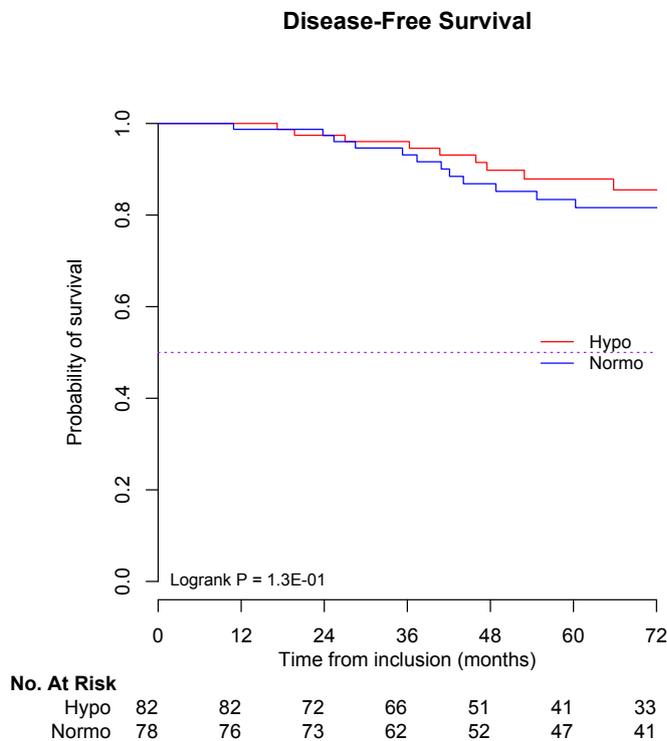


Figure 1. BRFS in the NF and HF groups

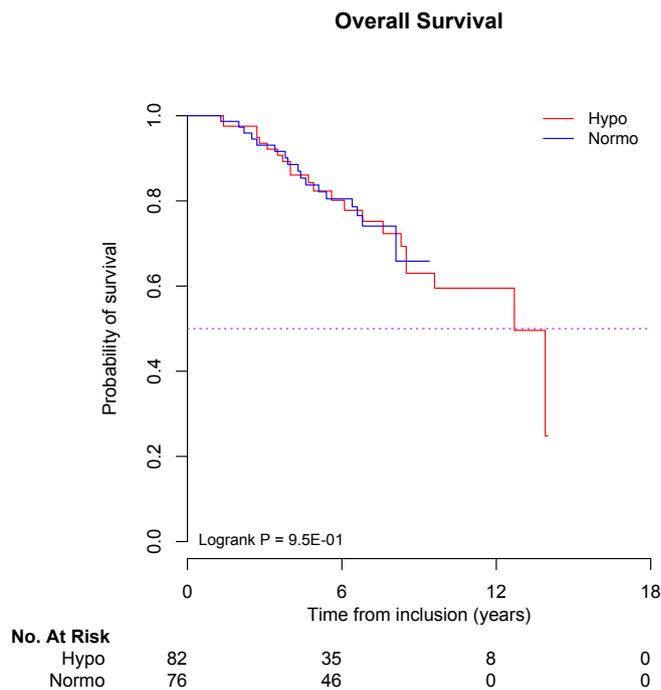


Figure 2. OS in the NF and HF groups.

Acute and late toxicity

The rates of GU toxicity were 58 (70.7%) and 63 (80.8%) in the HF and NF groups, respectively ($p = 0.139$), and those of GI toxicity were 43 (52.4%) and 46 (59%), respectively ($p = 0.405$). The NF group had a higher frequency of acute GU toxicity than the HF group (60 [76.9%] of 78 patients vs. 51 [62.2%] of 82 patients; $p = 0.0434$). The main urinary symptom of grade I–II acute urinary toxicity was pollakiuria (77%), followed by burning urination (39%), dysuria (33%), incontinence (9%), and haematuria (4%). In subgroup analyses by GU toxicity grade (I–II vs. III–IV), there were no significant differences in grade distribution between groups: 93% of GI-II in the HF group versus 96% in NF one and respectively 4% GIII-IV versus 7% ($p = 0.6853$). There was also no significant difference in the frequency of late GU ($p = 0.1899$) or GI ($p = 0.3576$) toxicity between the two treatment groups. No significant difference was detected in acute GI toxicity between the two fractionation groups ($p = 0.7395$). **Table 3** shows the difference in toxicity incidence between the NF and HF groups. One patient in each group had temporary disruption of irradiation due to toxic side effects.

Table 3: Incidence of toxicities in the NF and HF groups.

<i>Nb (%)</i>	HF group N = 82	NF group N = 78	p-value
Early GU toxicity:	51 (62.2%)	60 (76.9)	0.043
<i>Grade:</i>			
Grade I–II	49 (96.1)	56 (93.3)	0.685
Grade III–IV	2 (3.9)	4 (6.7)	
Early GI toxicity:	42 (51.2)	42 (53.8)	0.739
<i>Grade:</i>			
Grade I–II	42 (100)	41 (97.6)	0.999
Grade III–IV	0	1 (2.4)	
Late GU toxicity:	30 (36.6)	21 (26.9)	0.189
<i>Grade:</i>			
Grade I–II	23 (76.7)	18 (85.7)	0.495
Grade III–IV	7 (23.3)	3 (14.3)	
Late GI toxicity:	17 (20.7)	21 (26.9)	0.358
<i>Grade:</i>			
Grade I–II	16 (94.1)	19 (90.5)	0.999
Grade III–IV	1 (5.9)	2 (9.5)	
Cumulative GU toxicity	58 (70.7)	63 (80.8)	0.139
Cumulative GI toxicity	43 (52.4)	46 (59)	0.406

3D-CRT and IMRT

IMRT was used in 62 (39%) of the 160 patients (20 [24%] in the HF group and 42 [54%] in the NF group), and 87 patients received implanted fiducial markers for online image guidance (22 [27%] in the HF group and 65 [84.4%] in the NF group). **Table 4** shows the differences between 3D-CRT and IMRT in each subgroup (NF and HF).

Subgroup analyses of the HF group

Subgroup analyses of the HF group showed that there was significantly more early urinary toxicity in patients treated with IMRT than 3D-CRT (90% vs. 53%, $p = 0.0032$), with one patient having grade III–IV toxicity in each group. The incidence of late GU symptoms was significantly higher with 3D-CRT (44%) compared to IMRT (15%) ($p = 0.013$), without a difference in the distribution of grades I–II and III–IV ($p = 0.5638$). Moreover, we detected a significant difference in late digestive toxicity between the 3D-CRT and IMRT groups (17 [28%] vs. 0, $p = 0.0087$). There was no significant difference in late GI toxicity between groups ($p = 0.5222$).

Table 4: Comparison between 3D-RCT and IMRT in the HF and NF subgroups.

HF GROUP N = 82	3D-CRT N = 62 (76%)	IMRT N = 20 (24%)	p-value
Early GU toxicity	33 (53%)	18 (90%)	0.003
Early GI toxicity	33 (53%)	9 (45%)	0.522
Late GU toxicity	27 (44%)	3 (15%)	0.031
Late GI toxicity	17 (28%)	0	0.009

NF GROUP N = 78	3D-CRT N = 36 (46%)	IMRT N = 42 (54%)	p-value
Early GU toxicity	27 (75%)	33 (79%)	0.709
Early GI toxicity	24 (67%)	18 (43%)	0.035
Late GU toxicity	7 (19%)	14 (33%)	0.168
Late GI toxicity	10 (28%)	11 (26%)	0.875

Subgroup analyses of the NF group

In subgroup analyses of the NF group, we found more early GI toxicity in the 3D-CRT group (24, 67%) than the IMRT group (18, 43%) ($p = 0.0355$). There was no significant difference in toxicity grade distribution between the groups ($p = 0.4286$), or in acute or late GU toxicity. Moreover, there was no relationship between transurethral resection of the prostate and urinary toxicity ($p = 0.4972$). A correlation was not found between acute and late toxicity ($p = 0.999$).

Androgen deprivation therapy

Hormonal therapy was given to 111 patients: 52 in the HF group and 59 in the NF group (Table 2). In addition, 55 patients received 6 months of androgen deprivation therapy (ADT) (26 [50%] in the HF group and 29 [49%] in the NF group), whereas 56 patients received 12–36 months (26 [50%] in the HF group and 30 [51%] in the NF group). **Table 5** shows the ADT characteristics of the HF and NF groups. The mean duration of ADT was 18.4 months. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists were the most common treatment;

they were prescribed to 42 (81%) of the 52 patients receiving ADT in the HF group and 55 (93%) of 59 patients in the NF group.

Table 5: ADT characteristics of the HF and NF groups.

Nb (%)	HF group N = 82	NF group N = 78	p-value
Androgen deprivation therapy	52 (63%)	59 (76)	0.132
Short	26 (50)	29 (49)	0.919
Long	26 (50)	30 (51)	
Type of hormone therapy			
LHRH agonists	42 (81)	55 (93)	
LHRH antagonists	4 (8)	4 (7)	0.005
Anti-androgens	9 (17)	0	

Socio-economic status

Taking into account the costs of transport and those directly related to the treatment, HF treatment was significantly less costly than NF ($p < 0.0001$). The average cost of NF treatment per patient was 11 984 euros compared to only 7 014 euros for HF treatment.

Discussion

Currently, there are no clear recommendations for moderate hypofractionation for prostate cancer. While some studies have concluded that hypofractionation is the “new standard,” others have concluded that the non-inferiority of the hypofractionated (HF) arm cannot be retained (16). In accordance with the literature (6–8), we concluded that there was no difference in BRFS between the two treatment methods. In total, 41.3% of our patients had high-risk tumours and long-term hormonal therapy (3 years), such that a median follow-up of 5 years may be insufficient, especially in the setting of slow progression. No difference between the treatments was found in OS.

In terms of toxicity, we found a significantly higher incidence of early GU toxicity in the NF group ($p = 0.043$). In previous studies (6–9,13,14,17,18), toxicity results have been

divergent. When a difference was found, it was in favour of an increased incidence of early GU toxicity in the HF but not the NF arm. In our study, before 2008, toxicity grades could only be obtained from medical reports, whereas from 2008 onwards, when the data were collected weekly, they could be obtained using software. All patients in the NF group were treated after 2008, which may explain the higher proportion of early GU toxicity in the NF group.

In addition, 62 (79.5%) patients in the NF group versus 49 (59.7%) in the HF group ($p < 0.001$) received irradiation, including of the seminal vesicles (SV) and/or pelvis. This could have contributed to the increased incidence of early toxicities observed in the NF group, as in the HYPRO study (14).

In addition, the proportion of patients receiving concomitant LHRH agonist therapy was significantly higher in the NF group (55, 93%) compared to the HF group (42, 81%) ($p = 0.005$). Studies (19,20) have shown that there are significantly more early urinary side effects in patients receiving concomitant LHRH agonist therapy, which could explain the significantly higher proportion of early GU side effects in the NF group found in our study.

We found no difference in early GI toxicity between the two groups. With a total of 33 (20.6%) patients receiving pelvic lymph node irradiation (5 in the HF group vs. 28 in the NF) and a non-negligible number of patients treated with the 3D-RCT technique, we expected a significant difference in toxicity; previous studies (21,22) have noted an increase in acute GI reactions in patients treated with HFRT. In addition, we used a treatment schedule of 4 days per week in the HF group, which may have decreased early GI toxicity, as in the Norkus study (23).

We also found no difference in late GI or GU toxicity between the two groups, is in agreement with the United Kingdom (16) and Arcangeli (24) trials. Toxicity duration was significantly shorter in our HF group, in line with the treatment duration being 33 days versus 56 days in the NF group. As previously shown (21,24), the significant reduction in total treatment time could explain the unexpected equivalence of late complications between the two groups. This is in agreement with the low α/β ratio of prostate cancer (3,4,23–25), which

is lower than the α/β of OARs responsible for late complications (22). No significant group difference was found between the incidence of early and late GU or GI toxicity ($p = 0.999$).

This study had some limitations. First, patient self-report questionnaires on health-related QOL were not used, which may have resulted in a decrease in toxicity reporting. Indeed, in the CHIIP (6) and HYPRO (14) studies, the addition of patient self-report questionnaires to the analyses resulted in a significant increase in the reported incidence of acute toxicity (28). The addition of these questionnaires would have yielded more robust toxicity scores, which may have affected the conclusions of the study. Second, our study showed a higher proportion of early urinary toxicity in the HF subgroup treated with the IMRT technique, most likely due to a collection bias similar to that previously described. Indeed, hypofractionation in conjunction with the IMRT technique was introduced in April 2017 at Limoges University Hospital. This accords with the higher proportion of late GU and GI toxicity in our 3D-RCT HF subgroup versus the IMRT one, associated with a higher proportion of early GI toxicity in 3D-RCT in the NF subgroup. For this reason, all moderate hypofractionation treatments must be performed with IMRT or volumetric modulated arc therapy (VMAT) to protect healthy tissues as much as possible, and thus obtain all of the benefits expected from hypofractionation.

Third, the large number of different fractionation schemes used in the HF group, as well as possible irradiation of the SV and/or pelvis, may have biased the results regarding the occurrence of early and late post-radiation side effects due to variation in treatment volumes and thus dose distribution.

Conclusions

Our results suggest that moderate hypofractionation can be used in daily clinical practice for treating prostate cancer, regardless of tumour stage, resulting in similar oncologic outcomes in terms of BRFS and OS. There appears to be little or no increase in early or late toxicity compared to conventional treatment, making it a preferable treatment regimen for patients given the improved QOL, which is a major issue in prostate cancer (a condition predominantly

affecting older men). Treatments using high-precision techniques such as VMAT and image-guided RT are needed to optimally protect OAR. At a time when moderate hypofractionation is being increasingly used, studies comparing the conventional regimen with extreme hypofractionation regimens using stereotaxy are currently underway (30–33) and may revolutionise the management of prostate cancer.

Abbreviations

RT, radiotherapy; HF, hypofractionated; NF, normofractionated; BRFS, biochemical relapse-free survival; OS, overall survival; PMSI, Programme for Medicalization of Information Systems; GI, gastrointestinal; GU, genitourinary; 3D-CRT, three dimensional-conformal radiation therapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; CTV, clinical target volume; PTV, planning target volume; OAR, organs at risk; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; SV; seminal vesicles.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

All patients consented to anonymous data collection, and the retrospective evaluation of patient and treatment data was approved by the Ethics Committee of the Limoges University Hospital (Project ID: 463-2021-119).

Consent for publication

All authors proofread, edited, and approved the final manuscript, and provided their consent for publication.

Availability of data and materials

All original data will be made available upon request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

Not applicable.

Authors' contributions

EG, GMT, HO, and AB acquired the data. SL performed the statistical analyses. EG, GMT, HO, SL, and PC analysed the data. SL and PC supervised the work. All authors contributed to and critically revised the manuscript, and approved the final version.

Acknowledgements

We thank Textcheck English Consultants for their assistance with the English language editing. The English in this document has been checked by at least two professional editors, both of whom are native English speakers of English. For a certificate, please see: <http://www.textcheck.com/certificate/aiTJIn>

References

1. Terrier M, Terrier JE, Paparel P, Morel-Journel N, Baldini A, Ruffion A. Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. *Médecine Nucl.* sept 2017;41(5):329-34.
2. Hennequin C, Rivera S, Quero L, Latorzeff I. Cancer de prostate : doses et volumes cibles. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2010;14(6-7):474-8.
3. Cosset J-M, Chargari C, Créhange G. [Which alpha/beta ratio for prostate cancer in 2019?]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* juill 2019;23(4):342-5.
4. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer Deduced From Radiotherapy Outcomes of 5,969 Patients in Seven International Institutional Datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol.* janv 2012;82(1):e17-24.
5. Cosset J-M. Irradiation hypofractionnée du cancer de prostate : quelles connaissances radiobiologiques en 2017 ? *Cancer/Radiothérapie.* oct 2017;21(6-7):447-53.
6. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1047-60.
7. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2016;34(20):2325-32.
8. Catton CN, Lukka H, Gu C-S, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2017;35(17):1884-90.

9. Yu JB. Hypofractionated Radiotherapy for Prostate Cancer: Further Evidence to Tip the Scales. *J Clin Oncol*. 10 juin 2017;35(17):1867-9.
10. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. août 2016;17(8):1061-9.
11. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2013;31(31):3860-8.
12. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 déc 2011;81(5):1271-8.
13. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. avr 2016;17(4):464-74.
14. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. mars 2015;16(3):274-83.
15. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid H-P, van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. oct 2005;48(4):546-51.
16. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. août 2016;17(8):1047-60.
17. Schmid MP, Pötter R, Bombosch V, Slijovic S, Kirisits C, Dörr W, et al. Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy – Incidence and prevalence. Subgroup-analysis within the prospective Austrian–German phase II multicenter trial for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. juill 2012;104(1):114-8.
18. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ, Voong KR, Levy LB, Choi S, et al. Patient-reported Urinary, Bowel, and Sexual Function After Hypofractionated Intensity-modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From a Randomized Trial. *Am J Clin Oncol*. juin 2018;41(6):558-67.
19. Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, Guerif S, Wiegel T, van der Meulen E, et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. mars 2013;25(3):190-6.
20. Hata S, Shin T, Abe S, Kawano K, Sato R, Kai T, et al. Degarelix as a neoadjuvant hormonal therapy for acute urinary tract toxicity associated with external beam radiotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: a propensity score matched analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 3 mars 2021;51(3):478-83.

21. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2013;85(1):89-94.
22. Cosset J-M, Mornex F, Eschwège F. Hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2013;17(5-6):355-62.
23. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, Versmessen H, Griskevicius R, De Ridder M, et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol Lond Engl.* 4 sept 2013;8:206.
24. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari MG, Sanguineti G, et al. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2017;35(17):1891-7.
25. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2013;85(1):89-94.
26. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 1999;44(4):747-8.
27. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol.* nov 2012;51(8):963-74.
28. Goldner G, Wachter-Gerstner N, Wachter S, Dieckmann K, Janda M, Pötter R. Acute Side Effects during 3-D-Planned Conformal Radiotherapy of Prostate Cancer: Differences between Patient's Self-Reported Questionnaire and the Corresponding Doctor's Report. *Strahlenther Onkol.* mai 2003;179(5):320-7.
29. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet.* août 2019;394(10196):385-95.
30. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2019;104(4):778-89.
31. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open.* 1 févr 2019;2(2):e188006.
32. Line Khili S, Créhange G, Albert-Dufrois H, Guimas V, Minsat M, Supiot S. Hypofractionnement modéré ou extrême et cancers prostatiques localisés : les temps sont en train de changer. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2019;23(6-7):503-9.

IV. DISCUSSION

IV.1. Résumé des éléments principaux de l'article

En termes de **survie sans récurrence biochimique (SSRB) et de survie globale (SG)**, les résultats de notre étude sont **équivalents** à la majorité des essais retrouvés dans la littérature.

Par ailleurs, en termes de toxicité, les **résultats sont globalement concordants** avec ceux des essais mis à part quelques discordances qui sont justifiées de façon détaillée dans notre article.

Ici, nous résumerons de façon succincte les différents éléments abordés dans notre article.

IV.1.1. Survie sans récurrence biochimique

Conformément à la littérature (61,64,68), notre étude a conclu à l'absence de différence significative en terme de SSRB et de SG entre les 2 groupes.

IV.1.2. Toxicités

IV.1.2.1. Cystite radique

Nous avons montré une **incidence plus élevée de toxicité urinaire précoce dans le groupe normofractionné (p=0,0434)** contrairement à la plupart des études (61,62,64,68,72–75), qui, dans la majorité des cas, montre une augmentation d'incidence de toxicité urinaire précoce dans le groupe hypofractionné.

Ceci est probablement secondaire à :

- un biais de recueil des effets secondaires,
- un nombre plus important de patients ayant reçu une hormonothérapie concomitante par agoniste de la LH-RH dans le groupe NF par rapport au groupe HF

IV.1.2.2. Rectite radique

Contrairement aux études (76,77) qui avaient notées une augmentation de réactions gastro-intestinales aiguës chez les patients traités par radiothérapie hypofractionnée, **nous n'avons montré aucune différence en terme de toxicité digestive précoce entre les 2 groupes.**

Ceci est probablement secondaire à :

- un nombre plus important de patients avec irradiation pelvienne associée dans le groupe NF par rapport au groupe HF, ce qui augmente le risque de toxicité digestive
- un schéma de traitement de 4 jours par semaine dans le groupe hypofractionné contre 5 dans le groupe NF, ce qui a pu, comme dans l'étude de Norkus (78), diminuer la toxicité digestive précoce.

Comme dans l'essai britannique (79) et celui d'Arcangeli et al. (80), qui n'ont montré aucune différence dans la toxicité tardive GI et GU, **notre étude montre l'absence de différence en termes de toxicité tardive entre les 2 groupes.**

A noter qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'incidence des toxicités précoces et celle des toxicités tardives, aussi bien sur le plan digestif que sur le plan urinaire ($p=0,999$).

IV.1.3. Coûts

En prenant en compte les coûts de transport et ceux directement liés au traitement, **le traitement de l'HF était significativement moins coûteux que celui de la NF ($p < 0,0001$)** avec un coût moyen du traitement par NF par patient de 11 984 euros contre seulement 7 014 euros pour le traitement par HF.

IV.2. Éléments supplémentaires non abordés dans l'article

IV.2.1. Caractéristiques générales des patients

La population du groupe HF est significativement plus âgée que celle du groupe NF, avec respectivement une médiane de 78(62-86) ans et 73(59-83) ans, $p<0,001$.

Une différence significative entre les 2 groupes concernant le score de Gleason est également observée : une proportion plus importante de Gleason 7(3+4) dans le groupe HF avec 23 patients (28%) contre 15 patients (19,5%) dans le groupe NF. De même pour les Gleason 7(4+3), avec 7 patients (8,5%) dans le groupe HF contre 19 patients (24,4%) dans le groupe NF avec $p=0,047$.

Ces deux principales différences sont dues au fait qu'à Limoges, au début de l'hypofractionnement, nous avons privilégié ce schéma pour les patients âgés et ayant une tumeur de bon pronostic par manque de recul nécessaire dans les études réalisées.

IV.2.2. Survie sans récurrence biochimique

L'absence de différence entre les deux groupes à l'étude pourrait être expliquée par un rapport α/β « bas », mais pas « très bas » comme ont pu le montrer les différentes études (39–41,44,70,81), et toujours inférieur à celui des tissus ou organes responsables des complications tardives.

La seconde hypothèse pourrait être un rapport α/β très bas entre 1,2 à 1,5Gy, mais avec la présence d'autres paramètres radiobiologiques méconnus ou sous-estimés, susceptibles d'être modifiés lors d'un schéma hypofractionné, qui viendraient jouer un rôle négatif et annihiler l'avantage attendu de l'hypofractionnement.

Dans notre étude, on note également l'absence de différence en termes de survie sans récurrence biochimique entre les 2 sous-groupes 3D versus IMRT, $p = 0,310$. **Figure 8.**

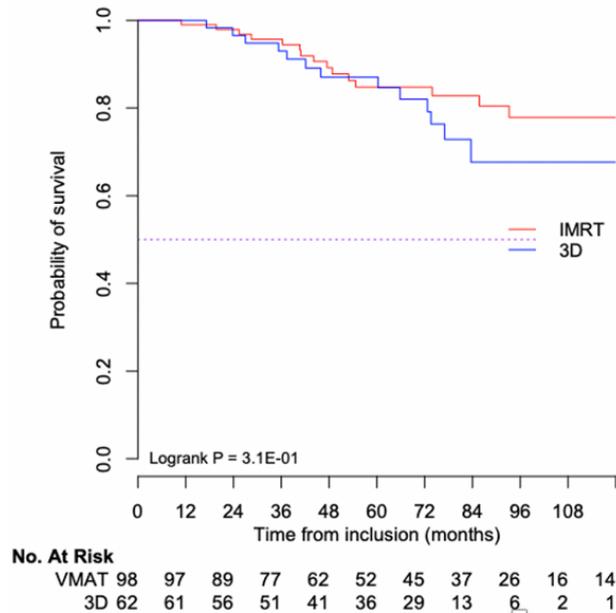


Figure 15 : Comparaison du délai sans récurrence biochimique entre les 2 techniques IMRT versus 3D.

IV.2.3. Toxicités

IV.2.3.1. Généralités

Nous avons montré une plus importante proportion de toxicité précoce (urinaire ou digestive) en technique IMRT car ce sous-groupe était composé majoritairement de patients ayant été traité sur le pelvis et/ou les VS et donc avec une déplétion de cellules souches plus élevée dans les muqueuses rectales et vésicales expliquant cette augmentation.

Par ailleurs, ni l'antécédent de RTUP ($p=0,497$) ni le volume prostatique $> 50 \text{ cm}^3$ ($p=0,219$) n'ont constitué de résultats intéressants sur l'apparition d'une toxicité urinaire (précoce ou tardive) au cours de cette étude.

Il n'y a également pas eu de corrélation significative retrouvée entre l'apparition d'une toxicité précoce (urinaire ou digestive) et l'apparition d'une toxicité tardive (urinaire ou digestive), $p>0,999$.

IV.2.3.2. Hormonothérapie

Contrairement à l'essai scandinave (82), aucun lien n'a été mis en évidence entre l'hormonothérapie concomitante (tous types d'hormonothérapie confondue) et l'apparition d'une toxicité urinaire précoce ($p=0,455$) ou tardive ($p=0,381$).

De plus, une prescription d'agoniste LHRH en concomitance n'a pas significativement augmenté la proportion de toxicité urinaire précoce ($p=0,745$), contrairement aux résultats des études (83,84) qui ont montré qu'il y avait significativement plus d'effets secondaires urinaires précoces chez les patients recevant un traitement concomitant par agoniste de la LH-RH.

Cependant, la proportion significativement plus élevée d'effets secondaires GU précoces mise en évidence dans le groupe NF ($p=0,043$), composé à 70,5% de patients ayant reçu un traitement hormonal par agoniste de la LHRH pourrait bien faire supposer que cette différence n'a pas été retrouvée par un manque de puissance de notre étude.

IV.2.3.3. Cystite radique

Dans le groupe NF, 16 patients (20,5%) ont eu une cystite radique (tous symptômes confondus) pendant le traitement par radiothérapie ou dans les 6 mois suivants. Il y a eu une majorité de grades I-II (81,3%) et une minorité de grades III-IV (18,8%)

Dans le groupe HF, 25 patients (30,5%) ont eu une cystite radique avec une majorité de grades I-II (76%) et une minorité de grades III-IV (24%).

IV.2.3.4. Rectite radique

Dans le groupe NF, 21 patients (26,9%) ont eu une rectite radique avec comme symptômes principaux des diarrhées et rectorragies. La gradation a été relevée sur les compte-rendus de fibroscopie de nos confrères gastro-entérologues : 19 (90,5%) étaient de grade I-II et 2 (9,5%) de grade III-IV. Parmi eux, 16 patients (76,2%) ont nécessité l'utilisation d'au moins une séance de Plasma Argon afin de coaguler les lésions et 6 patients (28,6%) ont eu besoin d'au moins une transfusion de CGR pour corriger l'anémie secondaire à la rectorragie.

Dans le groupe HF, 17 patients (20,7%) ont eu une rectite radique : 16 (94,1%) de grade I-II et 1 (5,9%) de grade III-IV. Parmi eux, 5 patients (29,4%) ont bénéficié d'au moins une séance de plasma argon et 4 patients (23,5%) d'au moins une transfusion de CGR.

IV.2.3.5. Volumes de traitement

Dans notre étude, nous avons noté un lien significatif entre le volume du PTV prostatique et l'apparition de toxicités, le risque était significativement plus élevé pour un volume PVT plus important ($p=0,0393$).

La même différence a été trouvée avec le PTV prostate/vésicules séminales ($p=0,0084$).

En bref, nous avons noté une tendance significative à l'augmentation de la toxicité lorsque le volume du PTV augmente.

IV.3. Limites

Outre le fait que cette étude est **rétrospective**, sur une population totale de **160 patients**, plusieurs limites peuvent être soulevées.

Le caractère **uni-centrique** de notre étude est également une de ses limites, avec un délai de suivi limité à 6 ans, insuffisant dans le cadre du cancer de la prostate connu pour son évolution plutôt lente.

Par ailleurs, une évaluation des toxicités et de la qualité de vie par les médecins et non par les patients eux-mêmes crée un biais de recueil majeur pouvant influencer sur les résultats et conclusions de notre étude. En effet, **plusieurs études (17,48,74), ont montré que l'évaluation médicale seule sous-estimait l'apparition des toxicités ainsi que leur gradation.**

De plus, aucun de nos patients n'a été traité en technique VMAT, qui est actuellement recommandé, ce qui peut avoir induit quelques biais de toxicités.

En conclusion, une étude prospective, multicentrique, en technique VMAT comparant les mêmes critères avec un suivi de 10 ans et l'utilisation de questionnaire de qualité de vie remplis par les patients seraient nécessaires pour confirmer l'équivalence des 2 techniques dans le temps.

IV.4. Axes de réflexion futurs

IV.4.1. L'impact de la signature génomique

L'impact de la signature génomique est important puisqu'il permet, par analyses génétiques, de mieux déterminer l'espérance de vie du patient en l'absence de traitement, la réponse du cancer aux différentes thérapies envisagées, le risque de rechute post-traitement et le risque d'évolution vers des formes métastatiques.

Il existe différents tests génomiques permettant d'éclairer les décisions des équipes médicales, chacun présentant des différences notables. Les plus répandus sont l'Oncotype DX, le Prolaris et le Decipher (86,87) .

De multiples possibilités thérapeutiques personnalisées pourraient donc émerger du profil génétique individuel de chaque tumeur. Pour exemple, Valdagni et al. (88) ont publié une signature génomique prédisant le risque de rectorragies après radiothérapie, chez 30 patients dont les toxicités rectales n'étaient pas forcément corrélées à la dose rectale reçue pendant leur irradiation prostatique.

Dans les années à venir, ceci pourrait nous aider à définir de façon plus personnelle et individuelle les volumes de traitement nécessaires tout en prédisant les toxicités éventuelles.

IV.4.2. Études en cours

Par ailleurs, au vu de l'importance que commence à prendre l'hypofractionnement dans la prise en charge du cancer de la prostate, il s'avère intéressant d'étudier des schémas combinant :

- **Hypofractionnement modéré et boost en curiethérapie :**

→ L'étude SHORT (en cours) : étude randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance d'une radiothérapie hypofractionnée pelvi-prostatique suivie d'un boost (radiothérapie externe stéréotaxique ou curiethérapie à haut début de dose) chez des patients ayant un adénocarcinome de la prostate de risque intermédiaire défavorable ou de haut risque.

- **Hypofractionnement extrême seul :**

→ Plusieurs études (89–91) sont actuellement en cours concernant la radiothérapie hypofractionnée extrême qui est en train d'acquérir un niveau de preuve très élevé également avec des données issues de deux essais randomisés montrant l'absence de toxicité aiguë (PACE), l'absence de toxicité tardive et une efficacité non inférieure à une radiothérapie classique avec un suivi médian également de six ans (HYPO-RT-PC) (89). Et ce, avec un nombre de séances divisé par un facteur 5 à 8.

De plus, l'émergence des différentes techniques d'imagerie et de radiothérapie **comme l'IRM Linac® associée à la radiothérapie adaptative** vont pouvoir, dans un avenir très proche, nous permettre, d'intensifier nos traitements sans en augmenter la toxicité.

V. CONCLUSION

En raison de la place grandissante actuelle de la radiothérapie hypofractionnée modérée prostatique, utilisée depuis 2005 au CHU de Limoges, nous avons eu le besoin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'impact socio-économique de ce traitement dans notre structure.

Notre travail a permis de montrer que même en dehors des essais, en étudiant une population réelle de patients tout venant atteint d'un cancer prostatique, la radiothérapie hypofractionnée modérée était équivalente à la radiothérapie conventionnelle en termes de survie sans récurrence biochimique et de survie globale.

Concernant la toxicité post-radique, elle est globalement équivalente entre les 2 techniques, avec quelques différences mineures sans réel impact sur la qualité de vie des patients.

Par ailleurs, il a été montré que l'hypofractionnement permet de diviser par quasiment 2 les coûts globaux liés au traitement par radiothérapie, ce qui est considérable.

La radiothérapie hypofractionnée modérée est devenue une option thérapeutique validée par la majorité des sociétés savantes.

Elle sera probablement bientôt remplacée par la radiothérapie hypofractionnée extrême, ayant permis d'obtenir des résultats prometteurs lors des derniers essais.

Références bibliographiques

1. referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf
2. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>.
3. Terrier M, Terrier JE, Paparel P, Morel-Journal N, Baldini A, Ruffion A. Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. *Médecine Nucl.* sept 2017;41(5):329-34.
4. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-prostate>, publié le 17/11/2020.
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. 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.
7. Chen N, Zhou Q. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu.* févr 2016;28(1):58-64.
8. D'Amico AV. 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.
9. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog En Urol.* nov 2013;23:S69-101.
10. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* janv 2008;53(1):68-80.
11. Catton CN, Lukka H, Martin J. Prostate Cancer Radiotherapy: An Evolving Paradigm. *J Clin Oncol.* 10 oct 2018;36(29):2909-13.
12. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/cancer-de-la-prostate-3395.html#prise-en-charge> mis à jour le 15/12/2020. In.
13. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog En Urol.* nov 2016;27:S95-143.
14. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 14 juill 2011;365(2):107-18.
15. Latorzeff I, Sargos P, Créhange G, Belkacémi Y, Azria D, Hasbini A, et al. Indications et perspectives de l'hormonothérapie des cancers de prostate à haut risque. *Cancer/Radiothérapie.* avr 2020;24(2):143-52.
16. Hennequin C, Fumagalli I, Martin V, Quero L. Associations d'hormonothérapie et de radiothérapie pour le cancer de prostate. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2017;21(6-7):462-8.
17. de Crevoisier R, Pommier P, Latorzeff I, Chapet O, Chauvet B, Hennequin C. Radiothérapie externe des cancers prostatiques. *Cancer/Radiothérapie.* sept 2016;20:S200-9.
18. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août

2001;50(5):1243-52.

19. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. nov 2005;6(11):841-50.
20. Crook J, Ludgate C, Malone S, Perry G, Eapen L, Bowen J, et al. Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2009;73(2):327-33.
21. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 13 juill 2002;360(9327):103-6.
22. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2005;61(5):1285-90.
23. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2003;21(21):3972-8.
24. Bourdais R, Achkar S, Chauffert-Yvart L, Pasquier D, Sargos P, Blanchard P, et al. Irradiation ganglionnaire prophylactique des cancers de prostate. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2019;23(6-7):688-95.
25. 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.
26. Tanaka H, Hayashi S, Ohtakara K, Hoshi H, Iida T. Usefulness of CT-MRI fusion in radiotherapy planning for localized prostate cancer. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2011;52(6):782-8.
27. Hennequin C, Rivera S, Quero L, Latorzeff I. Cancer de prostate : doses et volumes cibles. *Cancer/Radiothérapie*. oct 2010;14(6-7):474-8.
28. Moulin M, Fourcade A, Phan Q, Mege J, Valeri A, Mourey E, et al. Comparaison des résultats de prédiction du risque d'envahissement ganglionnaire du score de Roach et des tables de Partin : étude multicentrique. *Prog En Urol*. nov 2014;24(13):785.
29. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2007;25(34):5366-73.
30. Chapet O, Enachescu C, Lorchel F. Radiothérapie pelvienne des cancers de la prostate : quelle place pour quels volumes ? *Cancer/Radiothérapie*. oct 2013;17(5-6):562-5.
31. Roach M, DeSilvio M, Valicenti R, Grignon D, Asbell SO, Lawton C, et al. Whole-pelvis, « mini-pelvis, » or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2006;66(3):647-53.
32. 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.
33. Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. oct 2015;1(7):897-906.
34. Lawton CAF, Michalski J, El-Naqa I, Buyyounouski MK, Lee WR, Menard C, et al. RTOG

GU Radiation Oncology Specialists Reach Consensus on Pelvic Lymph Node Volumes for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol.* juin 2009;74(2):383-7.

35. Artignan X, Rastkhah M, Balosso J, Fournier P, Gilliot O, Bolla M. Quantification des mouvements prostatiques lors de l'irradiation prostatique. *Cancer/Radiothérapie.* nov 2006;10(6-7):381-7.
36. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, et al. Pelvic Normal Tissue Contouring Guidelines for Radiation Therapy: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. *Int J Radiat Oncol.* juill 2012;83(3):e353-62.
37. Gérard J-P, Thariat J, Giraud P, Cosset J-M. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bull Cancer (Paris).* juill 2010;97(7):743-51.
38. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of Conventional-Dose vs High-Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 14 sept 2005;294(10):1233.
39. Cosset J-M. Irradiation hypofractionnée du cancer de prostate : quelles connaissances radiobiologiques en 2017 ? *Cancer/Radiothérapie.* oct 2017;21(6-7):447-53.
40. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol.* janv 2002;52(1):6-13.
41. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol.* nov 2012;51(8):963-74.
42. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol.* mai 2005;44(3):265-76.
43. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 1999;44(4):747-8.
44. Cosset J-M, Chargari C, Créhange G. [Which alpha/beta ratio for prostate cancer in 2019?]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* juill 2019;23(4):342-5.
45. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2013;85(1):89-94.
46. Cosset J-M, Mornex F, Eschwège F. Hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2013;17(5-6):355-62.
47. Daşu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* juin 2007;19(5):289-301.
48. Bentzen SM, Ritter MA. The alpha/beta ratio for prostate cancer: what is it, really? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2005;76(1):1-3.
49. Williams SG, Taylor JMG, Liu N, Tra Y, Duchesne GM, Kestin LL, et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2007;68(1):24-33.
50. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2013;31(31):3860-8.
51. Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1061-9.
52. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 5 nov 2015;163(4):1011-25.
53. Scott JG, Berglund A, Schell MJ, Mihaylov I, Fulp WJ, Yue B, et al. A genome-based model

- for adjusting radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *Lancet Oncol.* févr 2017;18(2):202-11.
54. Fonteyne V, Soete G, Arcangeli S, De Neve W, Rappe B, Storme G, et al. Hypofractionated high-dose radiation therapy for prostate cancer: long-term results of a multi-institutional phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2012;84(4):e483-490.
 55. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2007;68(5):1424-30.
 56. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2005;63(5):1463-8.
 57. Leborgne F, Fowler J, Leborgne JH, Mezzera J. Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard fractionation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2012;82(3):1200-7.
 58. Adkison JB, McHaffie DR, Bentzen SM, Patel RR, Khuntia D, Petereit DG, et al. Phase I trial of pelvic nodal dose escalation with hypofractionated IMRT for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2012;82(1):184-90.
 59. Martin JM, Rosewall T, Bayley A, Bristow R, Chung P, Crook J, et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity-modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2007;69(4):1084-9.
 60. Murray J, Griffin C, Gulliford S, Syndikus I, Staffurth J, Panades M, et al. A randomised assessment of image guided radiotherapy within a phase 3 trial of conventional or hypofractionated high dose intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* janv 2020;142:62-71.
 61. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1047-60.
 62. Yu JB. Hypofractionated Radiotherapy for Prostate Cancer: Further Evidence to Tip the Scales. *J Clin Oncol.* 10 juin 2017;35(17):1867-9.
 63. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2011;81(5):1271-8.
 64. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2016;34(20):2325-32.
 65. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari MG, Sanguineti G, et al. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2017;35(17):1891-7.
 66. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, et al. Acute and Late Toxicity in a Randomized Trial of Conventional Versus Hypofractionated Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol.* mars 2011;79(4):1013-21.
 67. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, Versmessen H, Griskevicius R, De Ridder M, et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol Lond Engl.* 4 sept 2013;8:206.
 68. Catton CN, Lukka H, Gu C-S, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*

Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juin 2017;35(17):1884-90.

69. King CR, Fowler JF. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2001;51(1):213-4.
70. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2001;50(4):1021-31.
71. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2003;56(4):1093-104.
72. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ, Voong KR, Levy LB, Choi S, et al. Patient-reported Urinary, Bowel, and Sexual Function After Hypofractionated Intensity-modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From a Randomized Trial. *Am J Clin Oncol.* juin 2018;41(6):558-67.
73. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* avr 2016;17(4):464-74.
74. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2015;16(3):274-83.
75. Schmid MP, Pötter R, Bombosch V, Sljivic S, Kirisits C, Dörr W, et al. Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy – Incidence and prevalence. Subgroup-analysis within the prospective Austrian–German phase II multicenter trial for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* juill 2012;104(1):114-8.
76. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2013;85(1):89-94.
77. Cosset J-M, Mornex F, Eschwège F. Hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2013;17(5-6):355-62.
78. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, Versmessen H, Griskevicius R, De Ridder M, et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol Lond Engl.* 4 sept 2013;8:206.
79. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1047-60.
80. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari MG, Sanguineti G, et al. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2017;35(17):1891-7.
81. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-Fractionation Sensitivity of Prostate Cancer Deduced From Radiotherapy Outcomes of 5,969 Patients in Seven International Institutional Datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol.* janv 2012;82(1):e17-24.
82. Fransson P, Lund J-A, Damber J-E, Klepp O, Wiklund F, Fosså S, et al. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG-7/SFUO-3, an open-label, randomised, phase III trial. *Lancet Oncol.* avr 2009;10(4):370-80.
83. Hata S, Shin T, Abe S, Kawano K, Sato R, Kai T, et al. Degarelix as a neoadjuvant hormonal therapy for acute urinary tract toxicity associated with external beam radiotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: a propensity score matched analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 3 mars

2021;51(3):478-83.

84. Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, Guerif S, Wiegel T, van der Meulen E, et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol R Coll Radiol G B. mars* 2013;25(3):190-6.
85. Goldner G, Wachter-Gerstner N, Wachter S, Dieckmann K, Janda M, Pötter R. Acute Side Effects during 3-D-Planned Conformal Radiotherapy of Prostate Cancer: Differences between Patient's Self-Reported Questionnaire and the Corresponding Doctor's Report. *Strahlenther Onkol. mai* 2003;179(5):320-7.
86. Alam S, Tortora J, Staff I, McLaughlin T, Wagner J. Prostate cancer genomics: comparing results from three molecular assays. *Can J Urol. juin* 2019;26(3):9758-62.
87. Clinton TN, Bagrodia A, Lotan Y, Margulis V, Raj GV, Woldu SL. Tissue-based biomarkers in prostate cancer. *Expert Rev Precis Med Drug Dev. 3 sept* 2017;2(5):249-60.
88. Valdagni R, Rancati T, Ghilotti M, Cozzarini C, Vavassori V, Fellin G, et al. To Bleed or Not to Bleed. A Prediction Based on Individual Gene Profiling Combined With Dose–Volume Histogram Shapes in Prostate Cancer Patients Undergoing Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol. août* 2009;74(5):1431-40.
89. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet. août* 2019;394(10196):385-95.
90. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, Dess RT, Kishan AU, Beeler WH, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 15 juill* 2019;104(4):778-89.
91. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open. 1 févr* 2019;2(2):e188006.

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.

Étude rétrospective comparant la radiothérapie hypofractionnée versus normofractionnée dans le cancer de la prostate tous stades confondus au CHU de Limoges : survie sans récurrence biochimique, toxicités aiguës-chroniques et impact socio-économique.

Introduction : La radiothérapie hypofractionnée (HF) a une place grandissante dans le cancer de la prostate qui a un rapport α/β bas à 1,5Gy, c'est pourquoi nous avons décidé de comparer la radiothérapie hypofractionnée et la radiothérapie normofractionnée (NF) en termes d'efficacité, de tolérance et d'impact socio-économique. **Matériels et méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective, uni-centrique au CHU de Limoges, de 2005 à 2017, incluant les patients ayant eu une irradiation prostatique, tous stades confondus. Les doses délivrées étaient de 57 à 60Gy en 3Gy par fraction dans le groupe HF et de 74Gy à 76Gy en 2Gy par fraction, dans le groupe NF. Le critère de jugement principal est la survie sans récurrence biochimique. Les critères de jugements secondaires sont la survie globale, l'apparition d'effets secondaires ainsi que les coûts globaux respectifs. **Résultats** : 160 patients inclus : 78 dans le groupe NF et 82 dans le groupe HF. L'âge médian est de 76 (59-86) ans. Il n'y a pas de différence significative en termes de survie à 5 ans, 62% dans le groupe HF et 67% dans le groupe NF ($p=0,13$), avec un temps médian de rechute de 43,3 mois et 46,5 mois, respectivement. ($p=0,349$). Il n'y a pas de différences significatives concernant les effets secondaires, à l'exception d'une fréquence plus élevée de toxicité urinaire aiguë dans le groupe NF. **Conclusion** : La radiothérapie hypofractionnée prostatique permet une survie sans récurrence biochimique à 5 ans et des toxicités équivalentes tout en coûtant en moyenne 5000 euros de moins par patient.

Mots-clés : cancer de prostate, radiothérapie hypofractionnée, survie sans récurrence biochimique, toxicité, impact socio-économique

Retrospective study comparing hypofractionated versus normofractionated radiotherapy in prostate cancer all stages at the University Hospital of Limoges: Biochemical relapse-free survival, acute-late toxicity and socioeconomic impact.

Introduction: Hypofractionated radiotherapy (HF) has a growing place in prostate cancer with a low α/β ratio at 1.5Gy, that's why we decided to compare hypofractionated (HF) radiotherapy and normofractionated (NF) radiotherapy in terms of efficacy, safety and socioeconomic impact. **Materials and methods**: This is a retrospective, uni-centric study at the University Hospital of Limoges, from 2005 to 2017, including patients who had undergone prostate irradiation, all stages combined. The delivered doses were 57 to 60Gy in 3Gy per fraction in the HF group and 74Gy to 76Gy in 2Gy per fraction in the NF group. The primary endpoint was biochemical relapse-free survival. The secondary endpoints were overall survival, occurrence of side effects and respective overall costs. **Results**: 160 patients were included: 78 in the NF group and 82 in the HF group. The median age was 76 (59-86) years. There was no significant difference in 5-year survival, 62% in the HF group and 67% in the NF group ($p=0.13$), with a median time to relapse of 43.3 months and 46.5 months, respectively ($p=0.349$). There were no significant differences regarding side effects, except for a higher frequency of acute urinary toxicity in the NF group. **Conclusion**: HF radiotherapy in prostate cancer provides equivalent biochemical recurrence-free survival at 5 years and toxicities by costing on average 5000 euros less per patient.

Keywords : prostate cancer, hypofractionated radiotherapy, biochemical relapse-free survival, toxicity, socio-economic impact

