

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°156

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Oncologie – Radiothérapie

par

Virginie MARCHAND

née le 24 octobre 1979 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2008

**RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE
DU CANCER DE LA PROSTATE : ANALYSE DOSIMETRIQUE ET SUIVI
PROSPECTIF DE TOXICITE ET DE QUALITE DE VIE**

Président : Monsieur le Professeur Marc-André MAHE

Directeurs de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane SUPIOT
Monsieur le Docteur Sylvain BOURDIN

TABLE DES MATIERES

	Page
1. INTRODUCTION	3
2. PATIENTS ET METHODES	9
2.1. Sélection des patients	10
2.2. Traitement	11
2.2.1. Radiothérapie externe	11
2.2.1.1. Scanner dosimétrique	11
2.2.1.2. Contourage des volumes - cibles et des organes à risque	11
2.2.1.3. Histogrammes Dose-Volume (HDV) et planification inverse	12
2.2.1.4. Traitement	13
2.2.2. Hormonothérapie	14
2.3. Toxicité	14
2.4. Qualité de vie	15
2.5. Analyse statistique	15
3. RESULTATS	17
3.1. Description de la population	18
3.1.1. Caractéristiques des patients	18
3.1.2. Caractéristiques tumorales	19
3.2. Analyse dosimétrique	20
3.2.1. Volumes - cibles	20
3.2.2. Organes à risque	21
3.3. Analyse de la toxicité	22
3.3.1. Toxicité générale	23
3.3.1.1. Evolution temporelle	23
3.3.1.2. Facteurs prédictifs	24
3.3.2. Toxicité urinaire	25
3.3.2.1. Evolution temporelle	25
3.3.2.2. Facteurs prédictifs	26
3.3.3. Toxicité digestive	27
3.3.3.1. Evolution temporelle	27
3.3.3.2. Facteurs prédictifs	28

3.3.4. Toxicité sexuelle	29
3.3.4.1. Evolution temporelle	29
3.3.4.2. Facteurs prédictifs	29
3.4. Analyse de la qualité de vie	30
3.4.1. Evolution temporelle de la qualité de vie	30
3.4.1.1. Echelle globale et échelles fonctionnelles du QLQ-C30	30
3.4.1.2. Echelles de symptômes du QLQ-C30	32
3.4.1.3. Echelles du QLQ-PR25	34
3.4.2. Facteurs prédictifs de la qualité de vie	36
3.4.2.1. Echelle globale et échelles fonctionnelles du QLQ-C30	36
3.4.2.2. Echelles de symptômes du QLQ-C30	37
3.4.2.3. Echelles du QLQ-PR25	38
3.5. Corrélation entre la toxicité évaluée par le médecin et la qualité de vie évaluée par le patient	42
4. DISCUSSION	43
4.1. Analyse dosimétrique	44
4.2. Analyse de la toxicité	44
4.2.1. Choix de l'échelle de toxicité	45
4.2.2. Toxicité urinaire	47
4.2.3. Toxicité digestive	50
4.2.4. Toxicité sexuelle	54
4.3. Analyse de la qualité de vie	55
4.3.1. Choix de l'échelle de qualité de vie	56
4.3.2. Evolution de la qualité de vie après RCMI	57
4.3.3. Facteurs prédictifs d'altération de la qualité de vie	60
5. CONCLUSION	63
BIBLIOGRAPHIE	65
LISTE DES ABREVIATIONS	74
ANNEXES	75

1. INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est le cancer dont l'incidence a le plus augmenté ces 25 dernières années (8,5% par an entre 2000 et 2005) par l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques et de la diffusion du dépistage: 62 245 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2005 en France (Institut National du Cancer). Il représente le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans, la quatrième cause de décès par cancer dans la population générale et la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme, la mortalité spécifique diminuant d'environ 7% par an.

Un dépistage individuel annuel est recommandé par l'Association Française d'Urologie (AFU) entre 50 et 75 ans si l'espérance de vie estimée est supérieure à 10 ans. Il repose sur le toucher rectal et le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) total sérique. Le dosage du PSA permet un diagnostic plus précoce que le dépistage clinique, d'où un taux croissant de tumeurs localisées. Il n'est pas encore prouvé que l'utilisation du PSA comme test de dépistage réduise la mortalité associée au cancer de la prostate ¹.

La radiothérapie externe prostatique est indiquée dans le traitement des formes de pronostic favorable selon la classification de D'Amico : son bénéfice est comparable à la chirurgie et à la curiethérapie ². Elle a également sa place dans le traitement des formes de pronostic intermédiaire où elle peut être associée à une hormonothérapie néoadjuvante de 3 à 6 mois ³⁻⁵ et de pronostic défavorable pour lesquelles une hormonothérapie adjuvante de 3 ans est indiquée ⁶.

L'importance de la dose sur la survie sans rechute biologique a été validée par plusieurs essais randomisés comparant deux niveaux de dose et confirmant le gain significatif d'une escalade de dose (Tableau 1): 70 vs (versus) 78 Gy (Grays) dans la série de Houston ⁷, 70,2 vs 79,2 Gy dans la série de Boston ⁸, 64 vs 74 Gy dans l'essai britannique ⁹, 68 vs 78 Gy dans la série hollandaise ¹⁰, 70 vs 80 Gy dans la série française du GETUG 06 (Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales) ^{11, 12}.

Tableau 1 : Essais randomisés d'escalade de dose

	Années d'étude	Nombre de patients	Stade tumoral	Suivi médian	Doses de radiothérapie	Survie sans récidive biologique * à 5 ans	Survie globale à 5 ans
Houston ⁷	1993-1998	305	T1 à T3	60 mois	70 vs 78	64% vs 70% (à 6 ans) (p=0,03)	ns
Boston ⁸	1996-1999	393	T1b à T2b	66 mois	70,2 vs 79,2	61,4% vs 80,4% (p<0,001)	ns
Grande-Bretagne ⁹	1995-1997	126	T1b à T3b	74 mois	64 vs 74	59% vs 71% (p=0,10)	ns
Hollande ^{10, 13}	1997-2003	664	T1b à T4	51 mois 69 mois	68 vs 78	54% vs 64% (p=0,02) 45% vs 57% (p=0,015)	ns
France ^{11, 12}	1999-2002	306	T1 à T3a	59 mois	70 vs. 80	61% vs 72% (p=0,036)	—

* selon les critères de l'ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) : 3 augmentations successives du PSA

L'escalade de dose, dont l'intérêt sur la survie sans progression clinique a été particulièrement montré pour les formes de pronostic intermédiaire ou défavorable ^{14, 15}, a été rendue possible grâce aux nouvelles techniques d'irradiation externe. Comparée à une technique classique, la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) permet une augmentation de la dose prescrite grâce à un ciblage plus précis du volume-cible et une protection des organes voisins normaux, rectum et vessie ¹⁶, sans compromettre le contrôle tumoral local avec un suivi médian supérieur à trois ans ¹⁷. Elle permet d'augmenter les doses tumorales de 10 à 15% par rapport à celles délivrées par les techniques conventionnelles ¹⁸.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) apporte un gain théorique dosimétrique. Comparée à la RC3D, elle facilite encore l'escalade de dose et diminue la dose reçue par la vessie et le rectum ¹⁹⁻²³, la modulation d'intensité conduisant à créer des isodoses de forme concave épousant le rectum en arrière, classiquement reconnu comme l'organe limitant l'escalade de dose. La RCMI offre par ailleurs la possibilité d'un boost intégré, l'hétérogénéité de la distribution de dose générée par la dosimétrie inverse et la multiplication des faisceaux permettant de traiter plusieurs volumes avec des fractionnements différents modulant ainsi la dose délivrée à différents territoires de la glande, siège de populations potentiellement clonogéniques et radiorésistantes avec le fractionnement classique ²⁴. La RCMI est aussi envisageable en short-course ²⁵, la diminution du temps de traitement augmentant la satisfaction du patient. Les modèles radiobiologiques confirment l'intérêt théorique de la RCMI sur le contrôle tumoral et la réduction de la toxicité: la TCP (Tumor control Probability), calculée sur la base du modèle linéaire quadratique pour 2 valeurs de α/β (1,5 Gy et 10 Gy), est meilleure en RCMI ; les NTCP (Normal Tissue Complication Probability), bien que

basses en RCMi et en RC3D, sont significativement inférieures en RCMi pour le rectum, uniquement en cas d'irradiation pelvienne pour la vessie ²⁶.

Le gain théorique de la RCMi se confirme par ses avantages cliniques. Maximiser le contrôle tumoral en augmentant la dose nécessite une technique optimale pour minimiser le risque de complications aiguës et chroniques. La délivrance de doses élevées en utilisant des techniques d'irradiation classiques était associée à une incidence majorée de la toxicité liée au traitement ^{27,28}. Une revue systématique de la littérature ²⁹ reprenant les données de 38 études et comparant 2 niveaux de doses (70 vs 80 Gy en doses équivalentes), montre, dans le bras 80 Gy, une augmentation de la survie à 5 ans au prix d'une majoration modérée de la toxicité tardive urinaire, digestive et sexuelle. Deux essais randomisés ont montré l'intérêt de la RC3D dans la réduction de la toxicité liée au traitement comparée à la radiothérapie conventionnelle, quelle que soit la dose délivrée ^{17,30}. Comparée aux techniques classiques ou à la RC3D par six faisceaux, la RCMi réduit la toxicité aiguë ^{31,32} et tardive ³³ sans preuve de niveau 1.

Aujourd'hui, la qualité de vie est devenue un élément incontournable dans le choix et l'évaluation du traitement, tant par le médecin que par le patient lui-même. Plusieurs auteurs ont rapporté une qualité de vie globale satisfaisante après radiothérapie ^{34, 35}. Mais l'évaluation de la qualité de vie est souvent critiquable : élément de comparaison de la radiothérapie (notamment RC3D) aux autres options thérapeutiques (chirurgie, curiethérapie, cryothérapie, hormonothérapie), elle souffre souvent de l'absence d'évaluation préthérapeutique ^{36, 37}, de questionnaires parfois non validés ³⁸, d'un recul insuffisant ³⁷ ou du recueil rétrospectif des données, écueils que les études plus récentes limitent (Tableau 2).

Tableau 2 : Etudes analysant les spécificités de la RC3D en terme de qualité de vie

Etude	Nombre de patients	Suivi médian	Echelles de qualité de vie	Résultats : domaines significativement plus altérés par le traitement choisi
Etudes rétrospectives				
Smith et al 36	Chirurgie: 1254 RTE : 181 HT : 662 Cryoablation : 33 Surveillance: 116	1 an	SF36 UCLA-PCI	Altération des fonctions sexuelles : - Chirurgie: 58% - RTE : 48% - HT : 64% - Cryoablation: 45% - Surveillance: 30%
Wei et al 37	Chirurgie: 896 Curiethérapie: 114 RC3D: 203 Contrôle : 142	2 ans	SF36 FACT-G v4 FACT-P v4 UCLA-EPIC AUASI	Qualité de vie générale comparable entre les groupes traités et le groupe contrôle <u>Chirurgie</u> : incontinence urinaire, toxicité sexuelle <u>RC3D</u> : toxicité digestive et sexuelle <u>Curiethérapie</u> : toxicité urinaire (syndrome obstructif et irritatif surtout, incontinence), digestive, sexuelle (si boost en RC3D)
Miller et al 39		6 ans		Majoration de l'incontinence urinaire après RC3D et curiethérapie, et de la toxicité sexuelle après RC3D Amélioration des symptômes irritatifs urinaires et de la toxicité digestive après curiethérapie
Potosky et al 40	Chirurgie : 901 RC3D : 286	5 ans	UCLA-PCI	<u>Chirurgie</u> : incontinence urinaire, impuissance <u>RC3D</u> : toxicité digestive (impériosité, hémorroïdes)
Frank et al 41	Chirurgie: 234 RC3D 78 Gy : 135 Curiethérapie: 74	4 ans	EPIC	<u>Chirurgie</u> : incontinence urinaire, fonctions sexuelles <u>RC3D</u> : toxicité digestive, fonctions sexuelles <u>Curiethérapie</u> : symptômes irritatifs urinaires
Mols et al 42	Chirurgie : 193 RC3D : 263 HT : 60 Surveillance : 56	5-10 ans	EPIC	<u>Chirurgie</u> : fonctions urinaires, impuissance <u>RC3D</u> : toxicité digestive, impuissance
Etudes prospectives				
Litwin et al 43, 44	Chirurgie } RC3D }1584 Curiethérapie}	2 ans	UCLA-PCI	<u>RC3D et curiethérapie</u> : toxicité digestive et sexuelle
Korfage et al 45	Chirurgie : 127 RC3D : 187	4 ans	SF36 UCLA-PCI	<u>Chirurgie</u> : incontinence urinaire, impuissance <u>RC3D</u> : qualité de vie générale
Sanda et al 46	Chirurgie: 602 RC3D ou RCM : 292 Curiethérapie: 306 Et 625 partenaires	2 ans	EPIC SCA	<u>Chirurgie</u> : incontinence urinaire et fonctions sexuelles <u>RC3D et curiethérapie</u> : toxicité digestive <u>Curiethérapie</u> : symptômes irritatifs urinaires
Ferrer et al 47	Chirurgie : 134 RC3D : 205 Curiethérapie : 275	2 ans	FACT-G SF36 FACT-P EPIC AUASI	<u>Chirurgie</u> : incontinence urinaire et fonctions sexuelles <u>RC3D</u> : toxicité digestive <u>Curiethérapie</u> : symptômes urinaires irritatifs

RTE = Radiothérapie Externe

RC3D = Radiothérapie Conformationnelle TriDimensionnelle

RCMI = Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité

HT = Hormonothérapie

La RC3D apparaît principalement pourvoyeuse de symptômes digestifs et sexuels altérant la qualité de vie. Les avantages cliniques de la RCMi en terme de qualité de vie restent à préciser. En effet, les études évaluant l'intérêt de la RCMi en terme de qualité de vie restent encore rares dans la littérature. Une étude japonaise ⁴⁸ est en faveur de la RCMi qui préserve mieux la qualité de vie globale et en rapport avec les fonctions digestives et sexuelles que la radiothérapie conventionnelle ou RC3D mais le nombre de patients traités en RCMi reste limité. Une étude néerlandaise ⁴⁹ comparant la qualité de vie après RCMi à 76 Gy et après RC3D à 70 Gy montre une préservation de la qualité de vie après RCMi malgré l'augmentation de la dose délivrée mais le recul reste limité (6 mois). Cette étude utilise notamment le QLQ-C30 et le QLQ-PR25, questionnaires de l'EORTC validés mais pourtant peu évalués dans la littérature.

En RCMi, l'escalade de dose sans majoration des effets secondaires nécessite une validation des contraintes de doses du centre comme l'ont publié le William Beaumont Hospital ⁵⁰ et l'Institut Curie ⁵¹. En effet, le processus de planification inverse fait appel à un algorithme d'optimisation qui calcule la modulation d'intensité permettant de se rapprocher d'objectifs dosimétriques fixés a priori ⁵². L'algorithme ne pouvant être modifié, l'ajustement de la pondération des faisceaux utilisé en planification directe n'étant plus applicable en planification inverse, on ne peut que changer les contraintes et introduire de nouveaux volumes d'optimisation pour obtenir un résultat proche de l'objectif recherché. Ainsi, comme le propose Hunt ⁵³, des contraintes « standard » peuvent être utilisées comme point de départ pour l'optimisation, à condition de les adapter ensuite pour chaque patient. Reinstein ⁵⁴ montre qu'un jeu de contraintes identiques peut apporter des résultats satisfaisants pour différents patients. Le choix des contraintes dépendant de l'algorithme d'utilisation utilisé, chaque utilisateur doit s'adapter à son logiciel et les contraintes d'optimisation peuvent être sensiblement différentes d'un système de planification à un autre.

Dans l'optique de valider la technique de RCMi de notre centre et les contraintes dosimétriques adaptées à une dose élevée délivrée à la prostate, nous avons émis l'hypothèse que ce traitement ne génèrait qu'une faible toxicité et préservait la qualité de vie des patients. Pour vérifier notre hypothèse, nous avons suivi prospectivement pendant 18 mois les patients traités par RCMi à 76 Gy dans notre service de février à décembre 2006, série homogène dans ses conditions de recrutement et ses modalités d'irradiation. Nos objectifs principaux étaient d'analyser la toxicité de la RCMi à 76 Gy et son retentissement sur la qualité de vie des patients, et de les comparer à la littérature. Nos objectifs secondaires étaient de rechercher des facteurs prédictifs cliniques ou dosimétriques de toxicité et de qualité de vie et de comparer la toxicité décrite par le médecin (grades du CTCAE) au ressenti du patient exprimé par le questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-PR25).

2. PATIENTS ET METHODES

2.1. Sélection des patients

De février à octobre 2006, dans le service de radiothérapie du Centre René Gauducheau, 56 patients chez lesquels venait d'être diagnostiqué un adénocarcinome prostatique, ont accepté de participer à notre étude.

Lors de la première consultation avec le radiothérapeute, consultation au cours de laquelle le plan de traitement discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire était expliqué au patient, étaient colligées les données décrivant :

- le patient : âge, état général selon la classification OMS, espérance de vie (> 10 ans ou < 10 ans), comorbidités (antécédents (ATCD)) cardio-vasculaires et pulmonaires, diabète, obésité (Indice de Masse corporelle IMC), fonctions rénale et hépatique), antécédents chirurgicaux abdomino-pelviens, ancienneté d'une éventuelle résection trans-urétrale de prostate (RTUP), traitement actuel, évaluation des fonctions sexuelles, anorectales et urinaires (score IPSS)

Selon les SOR (Standards, Options et Recommandations), l'espérance de vie était estimée en s'aidant des tables d'espérance de vie de la population générale et de la présence d'affections (maladies coexistantes) risquant d'avoir un impact sur la mortalité dans les 10 ans en cas de stade sévère (maladie symptomatique de façon importante mais équilibrée, maladie non équilibrée).

- la tumeur : mode de découverte (dépistage ou symptômes), PSA initial, classification TNM UICC, score de Gleason.

La taille tumorale était déterminée cliniquement (toucher rectal) et précisée par l'imagerie, chaque patient bénéficiant d'une IRM prostatique lors du bilan initial. L'IRM permet de détecter une extension extra-capsulaire de plus de 1 mm (stade pT3 établi) avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 95%, et un envahissement des vésicules séminales avec une spécificité proche de 100%.

La TDM (tomodensitométrie) abdomino-pelvienne réalisée systématiquement dans notre étude pour déterminer le statut ganglionnaire, n'est pas recommandée en cas de PSA < 15 ng/ml et de score de Gleason < 7 sur les biopsies. Sans tenir compte du PSA, le scanner est positif chez 8 et 22% des patients dont le score de Gleason est respectivement ≤ 7 et > 7 . Si le risque d'envahissement ganglionnaire était supérieur à 10% selon le nomogramme de Partin⁵⁵, un curage ganglionnaire était associé au scanner abdomino-pelvien pour préciser le statut ganglionnaire. Ce curage ganglionnaire n'entraîne pas dans les éventuels antécédents chirurgicaux du patient.

Si le taux de PSA était supérieur à 10 ng/ml, le bilan d'extension était complété par une scintigraphie osseuse. La scintigraphie osseuse n'est pas recommandée en cas de PSA < 10 ng/ml car le taux de métastases est $< 1\%$. L'IRM notamment du squelette axial, montre une sensibilité et une spécificité supérieures mais son accès plus difficile limite encore l'extension de ses indications.

2.2. Traitement

2.2.1. Radiothérapie externe

2.2.1.1. Scanner dosimétrique

Le service de radiothérapie dispose d'un scanner dédié (Philips PQ6000). Un système mural de lasers orthogonaux permet le repérage précis de la position du patient dans les 3 plans de l'espace. Quatre points étaient tatoués pour définir l'alignement et la bascule au niveau de la coupe transversale choisie arbitrairement comme étant le « 0 scanner ».

Un premier scanner non injecté était réalisé en position de traitement : en décubitus dorsal, bras croisés sur la poitrine, sans contention, avec un système de repositionnement constitué d'un billot placé sous les genoux et d'un cale-pieds. La vessie devait être semi-pleine et le rectum vide : le patient devait vider sa vessie 1 heure avant la séance puis boire 2 verres d'eau, et vider uniquement son rectum (selles et gaz) avant la séance. Des coupes transversales de 3 mm étaient acquises tous les 3 mm avec un pitch de 1,75.

Un deuxième scanner était réalisé à une semaine d'intervalle dans les mêmes conditions de positionnement et de vacuité des organes dont le degré de remplissage était comparé avec le premier scanner. Une injection de produit de contraste iodé, en absence de contre-indication absolue et après préparation anti-allergique si nécessaire, se décomposait en 2 temps : injection de 20 cc puis, après un délai de 4 min, injection des 70 cc restant après laquelle l'acquisition était immédiatement lancée. Ce protocole d'opacification intra-veineuse facilite l'individualisation de la base prostatique, de la vessie et des vésicules séminales.

L'ensemble des acquisitions anatomiques (scanners et IRM) étaient alors fusionnées grâce au logiciel iPlanRTImage3.0 de Brainlab puis transférées sur la console de contourage.

2.2.1.2. Contourage des volumes cibles et des organes à risque

Nous avons respecté les limites proposées par le GETUG 06 ¹¹ suivant les rapports ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 50 ⁵⁶ et 62 ⁵⁷ et leurs applications en RCMi ⁵⁸.

Plusieurs volumes - cibles anatomocliniques (CTV) étaient délinéées sur les coupes scannographiques :

- CTV1 = prostate + vésicules séminales
- CTV2 = prostate et base des vésicules séminales en cas d'atteinte extra-capsulaire (diagnostiquée sur les biopsies et/ou sur l'IRM).

Les volumes - cibles prévisionnels prostate (PTV2) et prostate plus vésicules séminales (PTV1) ont été obtenus par une expansion automatique de 10 mm dans toutes les directions, réduite à 5 mm en postérieur en regard du rectum.

Les organes à risque contourés étaient :

- le rectum : 2 cm de part et d'autre du CTV1 sans dépasser en haut la jonction recto-sigmoïdienne.
- la vessie
- les têtes et cols fémoraux jusqu'à la partie supérieure du petit trochanter.

Les organes critiques, paroi rectale et paroi vésicale, ont été obtenus par expansion négative de respectivement 5 mm et 7 mm de leur contour externe.

2.2.1.3. Histogrammes Dose –Volume (HDV) et planification inverse

Une planification inverse (Logiciel BrainSCAN5.31 de Brainlab) a été réalisée à partir des contraintes dosimétriques du GETUG 06 ¹¹ (Tableau 3) adaptées à la dose prescrite de 76 Gy (Tableau 4), suivant les rapports ICRU 50 et 62 et leurs applications en RCMI, en fractionnement-étalement classique (38 séances de 2 Gy, 5 séances par semaine). Ces contraintes étaient conformes au guide des procédures de radiothérapie externe 2007.

Tableau 3 : Rappel des contraintes du GETUG 06 appliquées dans l'étude française d'escalade de dose

Dose prescrite	PTV2	Rectum	Vessie	Têtes fémorales
70 Gy	66,5 - 74,9 Gy	V65 < 25% Max ≤ 70Gy	V62 < 50% Max ≤ 70Gy	V45 < 5%
80 Gy	72 - 85,6Gy	V72 < 25% Max ≤ 76Gy	V70 < 50% Max ≤ 80Gy	V55 < 5%

Tableau 4 : Contraintes dosimétriques adaptées au traitement en RCMI pour une dose prescrite de 76 Gy au point ICRU

Dose prescrite	PTV2	Rectum	Vessie	Têtes fémorales
76 Gy	68-76 Gy V72,2 (isodose 95%)	Max 76 à 78 Gy V70 < 20% V65 < 25% V60 < 35% V40 < 45% V38 < 50% Volume absolu recevant 76Gy < 15cc	Max 76 à 78 Gy V65 < 25% V40 < 50%	V50 < 10%

L'optimisation de la balistique et des pondérations par dosimétrie inverse terminée, nous étudions la représentation graphique des doses : calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS (Treatment Planning System), calcul des histogrammes dose-volume (HDV), calcul des unités moniteur.

Le plan de traitement était alors validé et signé conjointement par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.

Une fiche technique rassemblant l'ensemble des paramètres dosimétriques étudiés était remplie pour chaque patient.

Les paramètres de traitement étaient ensuite transférés de façon automatisée par un système informatique d'enregistrement vers l'appareil de traitement : système Record and Verify DIC (Dossier Informatisé en Cancérologie) de Sigma Micro.

2.2.1.4. Traitement

Une dose de 76 Gy a été délivrée en 38 séances par 7 faisceaux aux photons de 6 MV en modulation d'intensité dynamique avec un collimateur multilames. Deux techniques de traitement sont disponibles : la modulation d'intensité en mode discontinu, qui est obtenue par superposition successive de segments de faisceaux statiques avec interruption de l'irradiation lors du déplacement des lames (Multiple Static Segment ou Step and Shoot) et la modulation d'intensité dynamique en mode continu, obtenue sans interruption du faisceau pendant la réalisation de chaque champ d'irradiation. C'est cette dernière technique que nous avons utilisée, dite de la fenêtre glissante (« sliding window »), dans laquelle la modulation de l'intensité est produite par la variation de vitesse du déplacement des lames associée à la variation du débit de dose.

Tous les patients ont été traités au Novalis (BrainLAB), accélérateur linéaire de dernière génération. Le patient était installé en salle de traitement : billot et cale-pieds identiques à la phase de préparation, pré-positionnement grâce à un système mural de lasers orthogonaux. Un système infrarouge de suivi des mouvements du patient en temps réel et un système d'imagerie par rayons-X stéréoscopique (Exactrac X-ray) sont couplés à l'accélérateur, offrant la possibilité d'une radiothérapie guidée par l'image (IGRT). L'Exactrac, système de repositionnement quotidien, permet une imagerie de haute qualité visualisant les structures de densité osseuse ou des marqueurs radio-opaques.

Le système de planification de la dose (TPS) intégré, est le logiciel Brainscan 3.1. Ce logiciel permet de générer automatiquement des DRR (Digital Reconstructed Radiography) à partir de la scanographie de planification, correspondant à la mise en place souhaitée. Le logiciel du système de

repositionnement fusionne ensuite l'image par rayons X avec la DRR correspondante et calcule finalement les mouvements de table pour aligner la cible.

L'acquisition hebdomadaire de coupes transversales pelviennes au scanner dédié permettait de s'assurer du respect des conditions de remplissage des organes à risque et notamment de la reproductibilité du volume rectal.

L'emploi des méthodes conformationnelles et de la modulation d'intensité suppose une grande rigueur dans leur réalisation pratique : reproductibilité, vérification des volumes, dosimétrie, contrôle de qualité, vérification de la précision du positionnement, clés de la réussite du traitement.

2.2.2. Hormonothérapie

L'association de radiothérapie et d'hormonothérapie est entrée dans la pratique clinique avec les résultats favorables des études européennes et américaines ^{3, 4, 6, 59, 60}

Une hormonothérapie néoadjuvante et/ou concomitante de 3 à 6 mois pouvait être associée à la radiothérapie chez les patients de pronostic intermédiaire selon la classification de D'Amico (PSA entre 10 et 20 ng/ml et score de Gleason ≤ 7 et T < T2C), comme dans le bras 2 du GETUG 14. Elle était prolongée chez les patients de pronostic défavorable (PSA > 20 ng/ml ou $\geq$ T2C ou Gleason > 7) pour 2 à 3 ans. Un analogue de la LH-RH trimestriel était alors prescrit, associé le premier mois à un anti-androgène pour éviter le flare-up initial.

L'association d'une hormonothérapie pouvant majorer la toxicité du traitement et influencer la qualité de vie des patients, son rôle potentiel a été analysé comme tel.

2.3. Toxicité

Une surveillance clinique hebdomadaire lors d'une consultation avec l'oncologue-radiothérapeute permettait une évaluation des effets secondaires aigus cotés selon l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0 (annexe 1).

Le dernier jour du traitement, le patient était systématiquement revu en consultation: le retentissement général, les fonctions urinaires, digestives et sexuelles étaient évalués selon l'échelle CTCAE version 3.0 par l'oncologue - radiothérapeute. Etait ainsi définie la toxicité aiguë du traitement.

Une surveillance à 2 mois puis semestrielle clinique et biologique était alors mise en place en alternance entre l'urologue et l'oncologue - radiothérapeute.

Lors des consultations à 6 et 18 mois de la fin de la RCMI, l'oncologue-radiothérapeute évaluait l'état général du patient (Performance Status (PS)), recherchait d'éventuelles anomalies au toucher rectal et à l'examen général, et cotait à nouveau le retentissement général, les fonctions urinaires, digestives et sexuelles selon l'échelle CTCAE version 3.0. Ainsi étaient déterminées les toxicités à moyen terme (6 mois) et long terme (18 mois).

2.4. Qualité de vie

Un premier questionnaire de qualité de vie (QLQ-C 30 – version 3.0 et module PR25) (annexes 2 et 3) était rempli par le patient dans la salle d'attente à l'issue de la première consultation. L'utilisation de ce questionnaire a nécessité l'autorisation préalable de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Lors de la consultation de fin de traitement, chaque patient se voyait remettre un nouveau questionnaire de qualité de vie (QLQ-C 30 et QLQ-PR25) qu'il devait remplir chez lui 2 mois plus tard (lors de la consultation avec l'urologue) et nous renvoyer par courrier. La faisabilité de ce mode de recueil des données a été confirmée par une étude pilote d'escalade de dose concernant 112 patients traités par RC3D ⁶¹.

Lors des consultations à 6 et 18 mois de la fin de la RCMI, le patient remplissait à nouveau à chaque consultation le questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30 et QLQ-PR25).

Les questionnaires ont été remplis par le patient lui-même et analysés selon les critères de l'EORTC.

2.5. Analyse statistique

Les données ont été saisies sur un fichier Microsoft Access puis transférées sur un fichier Excel (Microsoft®, Windows® XP). Elles ont été exportées vers un PC compatible utilisant le logiciel de statistique SAS 9.1. Les variables qualitatives ont été exprimées par leur fréquence. Les variables quantitatives ont été calculées selon les moyennes, les médianes et les écart-types. Les valeurs de p sont bilatérales et le seuil de signification a été considéré à 5%, excepté pour la qualité de vie pour laquelle le seuil de 1% est habituellement retenu ⁶².

Une analyse descriptive a permis d'étudier :

- la population : homogénéité des patients, caractéristiques tumorales
- les paramètres dosimétriques : HDV et volumes absolus des volumes-cibles et des organes à risque.

- la toxicité : évaluation prospective des toxicités aiguës, à 6 et 18 mois.

La toxicité à 6 mois a été comparée à la toxicité aiguë et la toxicité à 18 mois aux toxicités aiguës et à 6 mois, en utilisant le test des rangs signés de Wilcoxon.

Une corrélation a été recherchée entre la toxicité et des paramètres cliniques et dosimétriques (HDV et volumes des organes à risque (OAR)). Dans le cas de variables catégorielles ordinales, le lien entre la variable et les différents scores de toxicité a été évalué par le test d'association linéaire de Mantel-Haenszel. Dans le cas de variables continues, la corrélation entre la variable et les différents scores a été mesurée par le coefficient de Spearman.

- la qualité de vie : évaluation prospective à 0, 2, 6 et 18 mois. Les items ont été regroupés en plusieurs échelles allant de 1 à 100 selon les critères de l'EORTC. Pour la qualité de vie globale et les échelles fonctionnelles, un score élevé correspond à une fonction meilleure donc un meilleur niveau de qualité de vie. Pour les échelles de symptômes, un score élevé correspond à un niveau inférieur de qualité de vie.

Ont été comparés les scores initiaux vs 2 mois, 6 mois et 18 mois, les scores à 2 mois vs 6 et 18 mois, et les scores à 6 mois vs 18 mois : les différences étaient considérées cliniquement significatives si supérieures ou égales à 10 points, et statistiquement significatives si $p < 0.01$ en utilisant le test des rangs signés de Wilcoxon⁶².

Une corrélation entre la qualité de vie et des paramètres cliniques et dosimétriques a également été recherchée. Ces corrélations étaient recherchées à chaque temps de mesure de la qualité de vie (initial, 2, 6 et 18 mois) et en tenant compte de l'évolution temporelle de la qualité de vie. Dans le cas de variables catégorielles, le lien entre la variable et les différents scores de qualité de vie a été évalué par le test de Kruskal-Wallis. Dans le cas de variables continues, la corrélation entre la variable et les différents scores a été mesurée par le coefficient de Spearman.

- le lien entre la toxicité évaluée par le médecin et la qualité de vie cotée par le patient lui-même : les corrélations entre la toxicité (items du CTCAE) et la qualité de vie (scores correspondant du QLQ-C30 et QLQ-PR25) ont été mesurées par le coefficient de Spearman.

3. RESULTATS

3.1. Description de la population

3.1.1. Caractéristiques des patients

De février à octobre 2006, 57 patients traités par RCMI pour un adénocarcinome prostatique, ont accepté de participer à notre étude. Un patient a été exclu, la dose prescrite de 76 Gy ayant dû être diminuée à 70 Gy après analyse dosimétrique. Un patient était perdu de vue à 6 mois après un déménagement à l'étranger pour raison familiale. Au total, 55 patients ont donc finalement été étudiés.

Tableau 5 : Description de la population

Age moyen	71 ans [54 ;79]
PS 0	53 (96,4%)
1	2 (3,6%)
Espérance de vie >10 ans	50 (90,9%)
<10 ans	5 (9,1%)
Indice de masse corporelle (IMC) moyen	26,8 ± 3,6
Antécédents cardio-vasculaires	22 (40,0%)
Antécédents chirurgicaux abdomino-pelviens	11 (20,0%)
RTUP	14 (25,5%)
Traitement actuel à visée urologique (α bloquant)	5 (9,1%)
Score IPSS moyen	5,8 ± 3,1
0-7 (peu symptomatique)	41 (74,6%)
8-19 (modérément symptomatique)	13 (23,6%)
20-35 (symptômes sévères)	1 (1,8%)

3.1.2. Caractéristiques tumorales

Le diagnostic a le plus souvent été porté après dosage du PSA dans le cadre du dépistage systématique (87,3%). Des signes fonctionnels urinaires ont conduit au dosage du PSA chez 5 patients (9,1%) et le toucher rectal a permis le diagnostic chez 2 patients (3,6%).

Le stade tumoral T, déterminé initialement cliniquement, a été modifié après IRM chez 8 patients (14,5%). Dans tous les cas, le toucher rectal sous-évaluait la tumeur : pour 7 patients, le toucher rectal était considéré comme normal alors que l'IRM retrouvait une atteinte d'1 lobe (T2a ou T2b) ; pour 1 patient, le toucher rectal classait la tumeur T2a , l'IRM a montré une atteinte d'une vésicule séminale (T3b).

Le stade ganglionnaire N a été déterminé par un curage ganglionnaire réalisé par coelioscopie chez 28 patients (50,9%) chez lesquels le risque d'envahissement ganglionnaire était supérieur à 10%.

L'absence de métastases osseuses a été confirmée par une scintigraphie osseuse chez 44 patients (80,0%).

Une hormonothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante a été associée à la radiothérapie externe chez 25 patients (45,5%). L'hormonothérapie était prescrite pendant 3 mois chez 4 patients, 6 mois chez 11 patients et 2 à 3 ans chez 10 patients.

Tableau 6 : Description tumorale

PSA initial	moyen ± écart-type		10,6 ± 3,4 (médiane 10,6)
	<10		39 (70,9%)
	10-20		11 (20,0%)
	>20		5 (9,1%)
TNM	T1c-T2a	N0M0	30 (54,5%)
	T2b	N0M0	13 (23,6%)
	T2c-T3a	N0M0	12 (21,8%)
Score de Gleason	<7		34 (61,8%)
	=7		18 (32,7%)
	=8		3 (5,5%)
Classification de D'Amico	risque faible		10 (18,0%)
	risque moyen		33 (60,2%)
	risque élevé		12 (21,8%)

3.2. Analyse dosimétrique

3.2.1. Volumes - cibles

Tableau 7 : HDV des volumes - cibles

Volume-cible		Moyenne	± écart-type
PTV1	D100	≥ 46 Gy	
PTV2	D100	67,5 Gy	± 0,9
	V72,2	96,5 %	± 3,0
	V68,4	99,8 %	± 0,2

PTV = volume-cible prévisionnel

Dx = dose reçue par x pourcent du volume

Vx = pourcentage du volume recevant x Grays

Tableau 8 : Volume des volumes - cibles

Volume-cible	Volume en cc (moyenne±écart-type)
CTV1	47,8 ± 23,9
CTV2	39,5 ± 14,5

CTV = volume-cible anatomoclinique

3.2.2. Organes à risque

Tableau 9 : HDV des organes à risque

Organe à risque		Moyenne	± écart-type
Paroi vésicale	V76	6,5 %	± 3,1
	V65	17,2 %	± 8,6
	V40	29,6 %	± 13,5
Paroi rectale	V76	4,1 %	± 2,8
	Va 76	2,2 cc	± 1,4
	V70	14,5 %	± 6,5
	V65	19,2 %	± 5,8
	V60	23,3 %	± 5,9
	V40	38,4 %	± 6,9
	V38	40,9 %	± 6,6

Vx = pourcentage du volume recevant x Grays

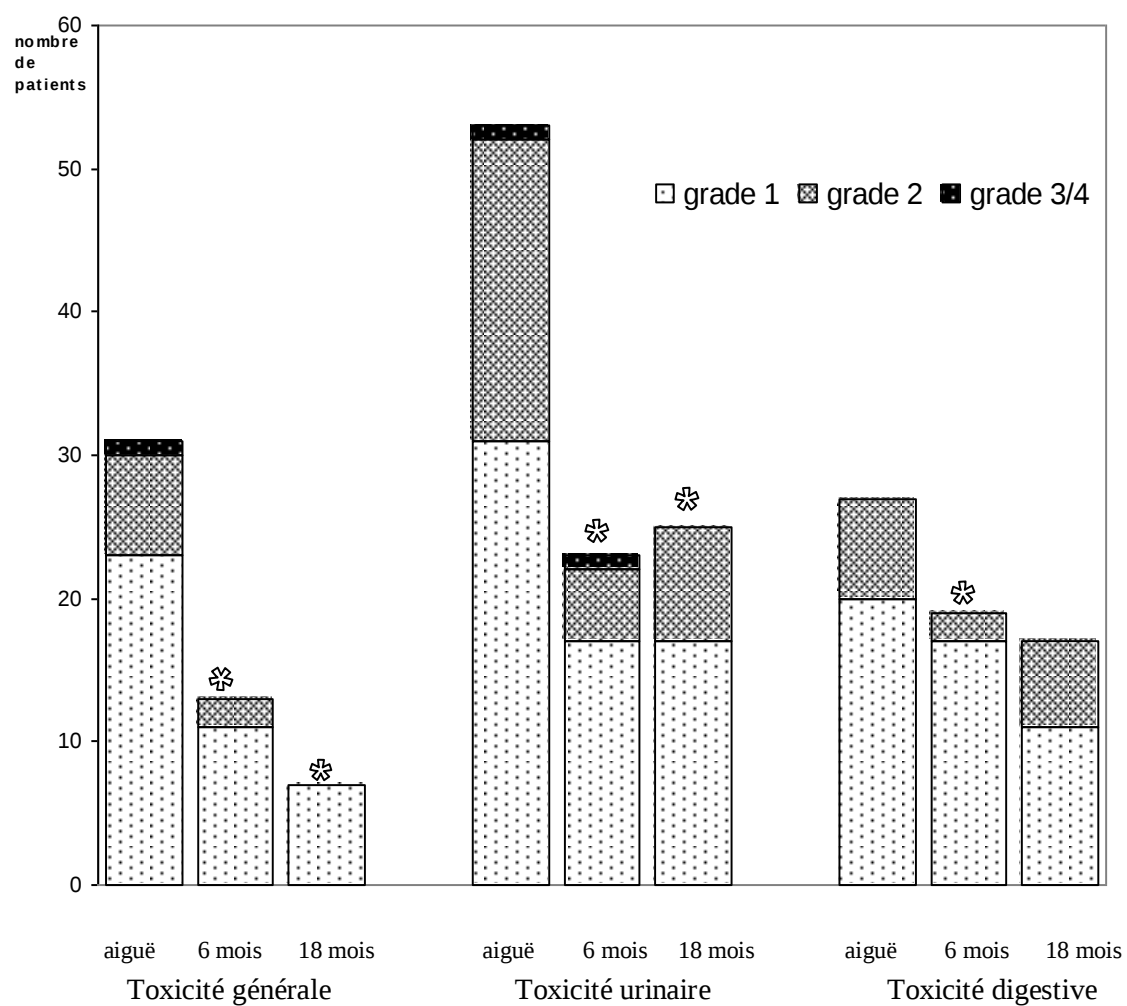
Va 76 = volume absolu recevant 76 Gy

La dose reçue par les organes à risque doit être délivrée à 1% de ces volumes pour être considérée car les volumes constitués uniquement de quelques voxels sont considérés comme cliniquement non significatifs ⁶³.

Tableau 10 : Volume des organes à risque

Organe à risque	Volume en cc (moyenne ± écart-type)	
Rectum	61,4	± 15,9
Paroi rectale	38,9	± 9,2
Vessie	194,5	± 111,6
Paroi vésicale	101,5	± 35,8

3.3. Analyse de la toxicité



* diminution significative de la toxicité comparée à la toxicité aiguë selon le test des rangs signés de Wilcoxon

Figure 1 : Evolution de la toxicité générale, urinaire et digestive

3.3.1. Toxicité générale

3.3.1.1. Evolution temporelle

En fin de radiothérapie et à 6 mois, 94,5% des patients présentaient un parfait état général (PS0). Parmi les 3 patients ayant un PS à 1, seul un gardait un état général altéré à 18 mois en rapport avec une évolution métastatique osseuse diagnostiquée à 15 mois de la fin de la radiothérapie. Les 54 autres patients étaient en rémission complète clinique et biologique à 18 mois.

Plus de la moitié des patients (54,5%) présentaient une toxicité générale à la fin de la radiothérapie, le plus souvent de grade 1 (41,8%). Cette toxicité générale pouvait se résumer à une asthénie, la perte de poids concernant peu de patients comme le montre le tableau détaillé de la toxicité générale (Tableau 11).

Selon le test des rangs signés de Wilcoxon, une réduction significative de la toxicité générale était retrouvée à 6 mois ($-0,56$, $p = 4.10^{-8}$) et se poursuivait à 18 mois ($-0,69$, $p = 7.10^{-11}$).

Tableau 11 : Evolution de la toxicité générale selon l'échelle CTCAE v3 (en % patients)

	Grades	aiguë	6 mois	18 mois
Asthénie	G1	41,8	20	12,7
	G2	10,9	3,6	—
	G3	1,8	—	—
Perte de poids	G1	7,3	1,8	3,6

3.3.1.2. Facteurs prédictifs

Aucune corrélation significative n'était retrouvée entre les paramètres de toxicité générale et les différents paramètres cliniques testés, notamment la prescription d'une hormonothérapie.

La toxicité générale aiguë était prédictive de la toxicité générale tardive : corrélation hautement significative à 6 mois (0,38 ; $p < 0,01$), proche de la significativité à 18 mois (0,25 ; $p = 0,06$).

Tableau 12 : Recherche de paramètres associés à la toxicité générale

Paramètre corrélé	aiguë		6 mois		18 mois	
	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**
Age	-0,18	0,18	-0,08	0,55	0,09	0,49
IMC	-0,01	0,99	0,06	0,67	0,04	0,79
ATCD cardio-vasculaires		0,40		0,29		0,16
ATCD de chirurgie abdo-pelvienne		0,17		0,52		0,57
Hormonothérapie		0,75		0,35		0,30
Durée hormonothérapie		0,90		0,79		0,79
Toxicité aiguë de grade ≥ 1			0,38	<0,01	0,25	0,06

* Spear = coefficient de Spearman

** valeur de p évaluant la significativité du coefficient de Spearman pour les variables continues
valeur de p du test d'association linéaire de Mantel-Haenszel pour les variables catégorielles

3.3.2. Toxicité urinaire

3.3.2.1. Evolution temporelle

En fin de radiothérapie, 56,4% des patients présentaient une toxicité urinaire de grade 1, 38,2% de grade 2. Un patient a présenté une toxicité de grade 3 pour laquelle la pose transitoire d'une sonde urinaire a été nécessaire.

A 6 mois, la toxicité urinaire s'améliorait significativement ($-0,80$; $p = 7.10^{-11}$) : seuls 30,9% des patients présentaient encore une toxicité de grade 1 et 9,1% de grade 2. Le patient qui avait présenté une toxicité aiguë de grade 3 a dû être pris en charge chirurgicalement pour une sténose urétrale.

A 18 mois, la toxicité urinaire était également significativement moins importante qu'en fin de traitement ($-0,65$; $p = 2.10^{-7}$) sans modification significative par rapport à la toxicité à 6 mois ($+0,15$; $p = 0,130$) : 30,9% des patients présentaient une toxicité de grade 1 et 14,5% de grade 2.

Les principales toxicités urinaires étaient la dysurie et la pollakiurie selon l'analyse détaillée de la toxicité urinaire (Tableau 13).

Tableau 13 : Evolution de la toxicité urinaire selon l'échelle CTCAE v3 (en % patients)

	Grades	aiguë	6 mois	18 mois
Dysurie	G1	47,3	23,6	10,9
	G2	18,2	1,8	3,6
	G3	1,8	—	—
	G4	—	1,8	—
Pollakiurie	G1	54,5	27,3	27,3
	G2	36,4	7,3	14,5
	G3	1,8	1,8	—
Incontinence	G1	7,3	3,6	3,6
	G2	1,8	—	—
	G3	—	—	—
Rétention	G1	3,6	1,8	5,4
	G2	3,6	—	—
	G3	1,8	—	—
Hématurie	G1	1,8	—	—
	G2	—	—	3,6
	G3	—	—	—

3.3.2.2. Facteurs prédictifs

La toxicité urinaire aiguë augmentait avec l'âge, la corrélation étant proche de la significativité (0,26 ; $p = 0,06$).

La toxicité urinaire à 6 mois (0,24 ; $p = 0,05$) et 18 mois (0,30 ; $p = 0,03$) était d'autant plus importante que les symptômes urinaires préexistants mesurés par le score IPSS, étaient sévères.

La toxicité urinaire aiguë était prédictive de la toxicité urinaire tardive : corrélation significative à 6 mois (0,29 ; $p = 0,03$) et à 18 mois (0,31 ; $p = 0,02$).

Tableau 14 : Recherche de paramètres associés à la toxicité urinaire.

Paramètre corrélé	2 mois		6 mois		18 mois	
	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**
Age	0,26	0,06	-0,01	0,97	0,01	0,93
ATCD cardio-vasculaires		0,48		0,28		0,49
ATCD de chirurgie abdo-pelvienne		0,91		0,56		0,21
IMC	-0,08	0,54	0,15	0,27	0,22	0,11
RTUP		0,72		0,31		0,27
PSA initial	-0,06	0,65	-0,01	0,95	-0,08	0,55
Taille tumorale		0,62		0,92		0,55
Score de Gleason	0,05	0,70	0,00	0,99	0,02	0,89
Hormonothérapie		0,27		0,39		0,69
Durée hormonothérapie		0,43		0,95		0,24
CTV2 vol	0,20	0,14	0,06	0,68	-0,02	0,91
CTV1 vol	0,09	0,50	0,06	0,71	-0,02	0,88
IPSS	0,08	0,58	0,24	0,05	0,30	0,03
V76 paroi vessie	0,19	0,17	0,03	0,85	0,11	0,43
V65 paroi vessie	0,13	0,35	0,07	0,62	0,12	0,36
V40 paroi vessie	0,14	0,29	0,05	0,72	0,12	0,40
Volume vessie	0,01	0,96	0,06	0,65	-0,10	0,47
Volume paroi vessie	-0,01	0,95	0,05	0,73	-0,07	0,59
Toxicité aiguë de grade ≥ 1			0,29	0,03	0,31	0,02

* Spear = coefficient de Spearman

** valeur de p évaluant la significativité du coefficient de Spearman pour les variables continues
valeur de p du test d'association linéaire de Mantel-Haenszel pour les variables catégorielles

3.3.3. Toxicité digestive

3.3.3.1. Evolution temporelle

En fin de radiothérapie, 36,4% des patients présentaient une toxicité digestive de grade 1, 12,7% de grade 2.

A 6 mois, on notait une diminution significative de la toxicité digestive (-0,24 ; p= 0,015): 30,9% des patients gardaient une toxicité de grade 1, 3,6% de grade 2.

A 18 mois, la toxicité digestive tendait à être inférieure à la toxicité aiguë (-0,15 ; p = 0,096) sans modification significative par rapport à la toxicité à 6 mois (+0,09 ; p = 0,456) : 20,0% des patients présentaient une toxicité de grade 1, 10,9% de grade 2.

L'analyse détaillée de la toxicité digestive (Tableau 15) montre que la toxicité aiguë et à 6 mois étaient principalement représentées par des diarrhées de grade 1 (20,0% et 16,4% des patients respectivement), des flatulences de grade 1 (14,5%) ou de grade 2 (10,9% et 1,8%) et une rectite de grade 1 (14,5% et 10,9%).

A 18 mois, 4 patients présentaient une rectite et des rectorragies de grade 1, 1 patient présentait des rectorragies de grade 2 en rapport avec une fissure anale. 5 patients se plaignaient de la réactivation d'hémorroïdes responsables de rectorragies minimales chez 2 d'entre eux.

Tableau 15 : Evolution de la toxicité digestive selon l'échelle CTCAE v3 (en % patients)

	Grades	Aiguë	6 mois	18 mois
Diarrhée	G1	20,0	16,4	3,6
	G2	—	—	—
Flatulences	G1	14,5	14,5	5,5
	G2	10,9	1,8	3,6
Rectite	G1	14,5	10,9	7,3
	G2	—	—	—
Rectorragie	G1	1,8	3,6	7,3
	G2	—	—	1,8
Hémorroïdes	G1	3,6	3,6	1,8
	G2	3,6	1,8	7,3

3.3.3.2. Facteurs prédictifs

La toxicité digestive aiguë et tardive à 18 mois était d'autant plus importante que le pourcentage de la paroi rectale recevant la dose maximale de 76 Gy (V76) (0,27 ; p = 0,05 et 0,24 ; p = 0,06 respectivement), 70 Gy (V70) (0,23 ; p = 0,07 et 0,25 ; p = 0,06), 65 Gy (V65) (0,26 ; p = 0,05 et 0,26 ; p = 0,06), et 60 Gy (V60) (0,23 ; p = 0,07 et 0,26 ; p = 0,05), était élevé.

Par ailleurs, plus le volume du rectum (-0,34 ; p = 0,01) ou de la paroi rectale (-0,38 ; p < 0,01) était élevé, moins le patient présentait de toxicité digestive à 18 mois.

La toxicité digestive aiguë était prédictive de la toxicité digestive tardive : corrélation hautement significative à 6 mois (0,37 ; p < 0,01) et proche de la significativité à 18 mois (0,26 ; p = 0,06).

Tableau 16 : Recherche de paramètres associés à la toxicité digestive

Paramètre corrélé	aiguë		6 mois		18 mois	
	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**
Age	-0,20	0,15	0,18	0,20	0,11	0,40
ATCD cardio-vasculaires		0,53		0,43		0,39
ATCD de chirurgie abdo-pelvienne		0,57		0,09		0,09
IMC	0,05	0,73	0,02	0,90	0,12	0,38
RTUP		0,24		0,88		0,72
PSA initial	-0,15	0,28	-0,09	0,51	-0,04	0,79
Taille tumorale		0,79		0,35		0,59
Score de Gleason	-0,19	0,17	-0,11	0,43	-0,20	0,15
Hormonothérapie		0,09		0,22		0,44
Durée hormonothérapie		0,85		0,26		0,18
CTV2 vol	0,08	0,57	0,06	0,67	-0,15	0,27
CTV1 vol	0,02	0,89	-0,02	0,89	0,09	0,63
V76 paroi rectum	0,27	0,05	0,19	0,16	0,24	0,06
V70 paroi rectum	0,23	0,07	0,15	0,27	0,25	0,06
V65 paroi rectum	0,26	0,05	0,15	0,29	0,26	0,06
V60 paroi rectum	0,23	0,07	0,13	0,33	0,26	0,05
V40 paroi rectum	0,15	0,27	0,04	0,77	0,14	0,30
V38 paroi rectum	0,18	0,19	0,04	0,78	0,12	0,37
Va 76 Gy	0,05	0,72	0,00	0,97	0,10	0,45
Volume rectum	-0,04	0,77	-0,14	0,31	-0,34	0,01
Volume paroi rectum	-0,02	0,90	-0,12	0,40	-0,38	<0,01
Toxicité aiguë de grade ≥ 1			0,37	<0,01	0,26	0,06

* Spear = coefficient de Spearman

** valeur de p évaluant la significativité du coefficient de Spearman pour les variables continues
valeur de p du test d'association linéaire de Mantel-Haenszel pour les variables catégorielles

3.3.4. Toxicité sexuelle

La toxicité sexuelle n'était pas évaluée chez tous les patients et le nombre de patients évaluables variait aux trois temps de mesure.

3.3.4.1. Evolution temporelle

La toxicité sexuelle, et notamment l'impuissance, tendait à s'accroître avec le temps sans que les différences fussent significatives.

Tableau 17: Evolution de la toxicité sexuelle selon l'échelle CTCAEv3 (en % patients)

	Grades	Aiguë (n = 48 pts)	6 mois (n = 19 pts)	18 mois (n = 33 pts)
Erection	G1	6,3	36,8	33,3
	G2	2,1	31,6	12,1
	G3			6,1
Ejaculation	G1	6,3	10,5	15,2
	G2			3,0
Libido	G1	10,4	10,5	12,1
Orgasme	G1	6,3	10,5	9,1

Pour les fonctions sexuelles, les comparaisons sont faites à partir des seuls 19 patients sans donnée manquante.

3.3.4.2. Facteurs prédictifs

Aucune corrélation significative n'était retrouvée entre la toxicité sexuelle et les paramètres cliniques et dosimétriques étudiés.

3.4. Analyse de la qualité de vie

3.4.1. Evolution temporelle de la qualité de vie

3.4.1.1. Echelle globale et échelles fonctionnelles du QLQ-C30

Un score élevé correspond à une fonction meilleure donc un meilleur niveau de qualité de vie. Les différences positives reflètent donc une amélioration de la qualité de vie.

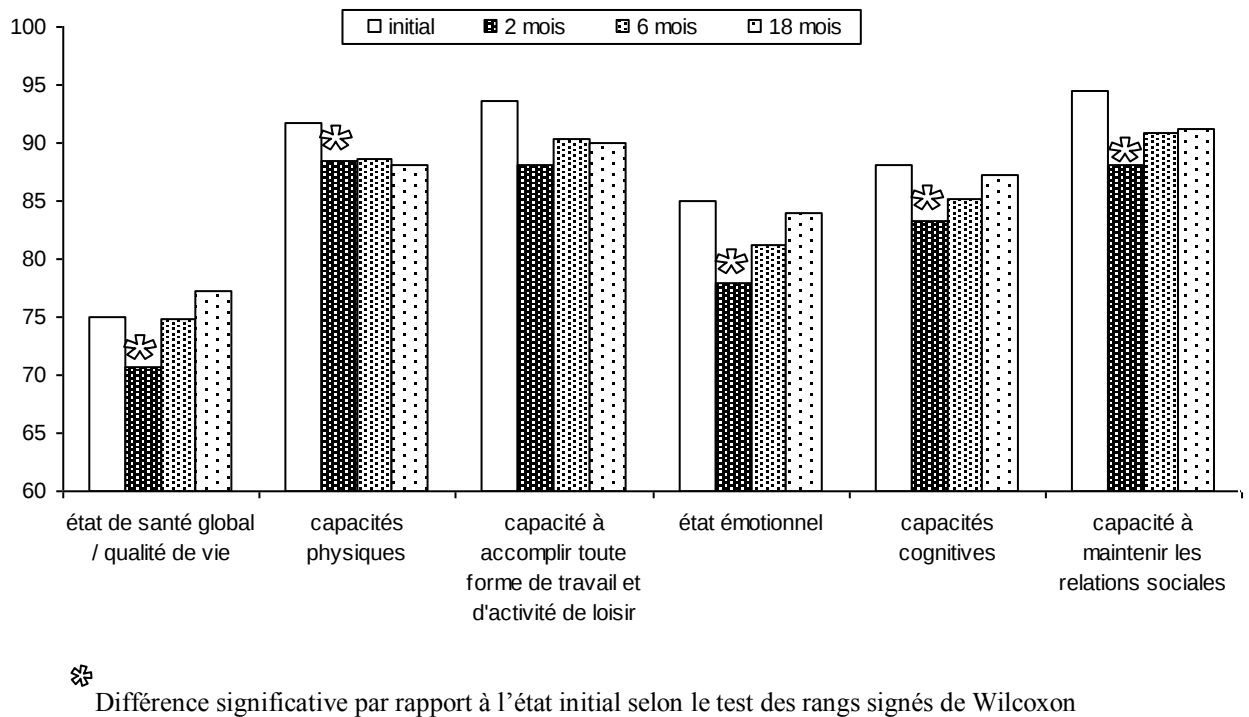


Figure 2 : Evolution des scores de qualité de vie : échelles globale et fonctionnelles du QLQ-C30

Tableau 18 : Moyennes ($\pm$ écarts-types) des échelles globale et fonctionnelles du QLQ-C30

item	initial	2 mois	p*	6 mois	p*	18 mois	p*
Etat de santé global / qualité de vie	75 $\pm$ 16	71 $\pm$ 17	0,01	75 $\pm$ 17	ns	77 $\pm$ 21	ns
Capacités physiques	92 $\pm$ 11	88 $\pm$ 13	0,007	89 $\pm$ 14	ns	88 $\pm$ 18	ns
Capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir	94 $\pm$ 16	88 $\pm$ 16	ns	90 $\pm$ 16	ns	90 $\pm$ 21	ns
Etat émotionnel	85 $\pm$ 18	78 $\pm$ 24	0,002	81 $\pm$ 19	ns	84 $\pm$ 22	ns
Capacités cognitives	88 $\pm$ 16	83 $\pm$ 20	0,004	85 $\pm$ 20	ns	87 $\pm$ 17	ns
Capacité à maintenir les relations sociales	95 $\pm$ 17	88 $\pm$ 21	0,003	91 $\pm$ 17	ns	91 $\pm$ 20	ns

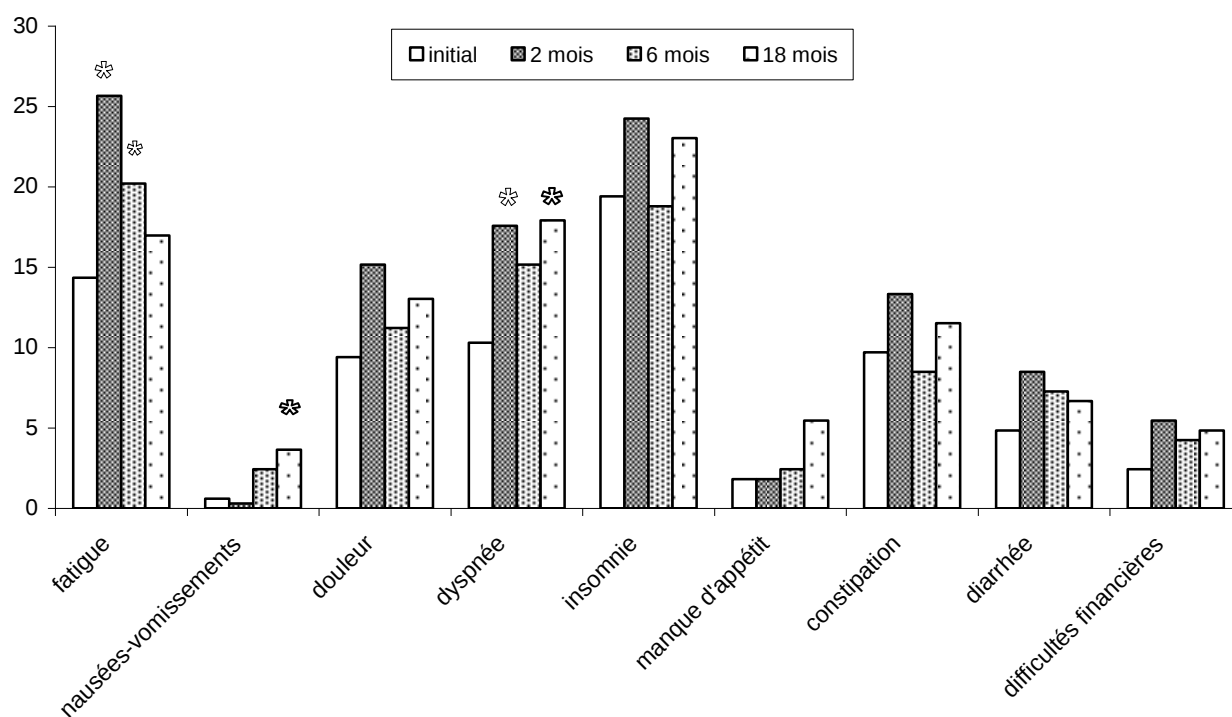
*Comparaison à l'état initial par le test des rangs signés de Wilcoxon : valeur de p significative si $< 0,01$
(ns = non significatif)

A 2 mois, l'étude de la qualité de vie montrait une détérioration significative, de l'état émotionnel (-7,02 ; $p = 0,002$), de la capacité à maintenir des relations sociales (-6,36 ; $p = 0,003$), des capacités cognitives (-4,85 ; $p = 0,004$) et fonctionnelles (-3,39 ; $p = 0,007$) et de l'état de santé global (-4,39 ; $p = 0,01$).

A 6 mois puis à 18 mois, une amélioration était notée pour l'ensemble des échelles globale et fonctionnelles qui ne différaient pas significativement de l'état initial.

3.4.1.2. Echelles de symptômes du QLQ-C30

Un score élevé correspond à un niveau inférieur de qualité de vie. Les différences négatives reflètent donc une amélioration de la qualité de vie.



* Différence significative par rapport à l'état initial selon le test des rangs signés de Wilcoxon

Figure 3 : Evolution de la qualité de vie : échelles de symptômes du QLQ-C30

Tableau 19 : Moyennes ($\pm$ écarts-types) des scores des échelles de symptômes du QLQ-C30

item	initial	2 mois	p*	6 mois	p*	18 mois	p*
Fatigue	14 $\pm$ 17	26 $\pm$ 22	1.10 ⁻⁷	20 $\pm$ 19	0,003	17 $\pm$ 24	ns
Nausées et vomissements	1 $\pm$ 3	0 $\pm$ 2	ns	2 $\pm$ 8	ns	4 $\pm$ 9	0,008
Douleur	9 $\pm$ 16	15 $\pm$ 18	ns	11 $\pm$ 18	ns	13 $\pm$ 23	ns
Dyspnée	10 $\pm$ 17	18 $\pm$ 19	0,008	15 $\pm$ 19	ns	18 $\pm$ 23	0,01
Insomnie	19 $\pm$ 24	24 $\pm$ 26	ns	19 $\pm$ 25	ns	23 $\pm$ 29	ns
Manque d'appétit	2 $\pm$ 8	2 $\pm$ 8	ns	2 $\pm$ 9	ns	5 $\pm$ 14	ns
Constipation	10 $\pm$ 15	13 $\pm$ 20	ns	8 $\pm$ 19	ns	12 $\pm$ 24	ns
Diarrhées	5 $\pm$ 12	8 $\pm$ 18	ns	7 $\pm$ 17	ns	7 $\pm$ 15	ns
Difficultés financières	2 $\pm$ 11	5 $\pm$ 20	ns	4 $\pm$ 17	ns	5 $\pm$ 16	ns

*Comparaison à l'état initial par le test des rangs signés de Wilcoxon : valeur de p significative si $< 0,01$
(ns = non significatif)

A 2 mois, l'étude de la qualité de vie montrait une majoration significative de la fatigue (+11,31 ; $p = 1.10^{-7}$) et de la dyspnée (+7,27 ; $p = 0,008$).

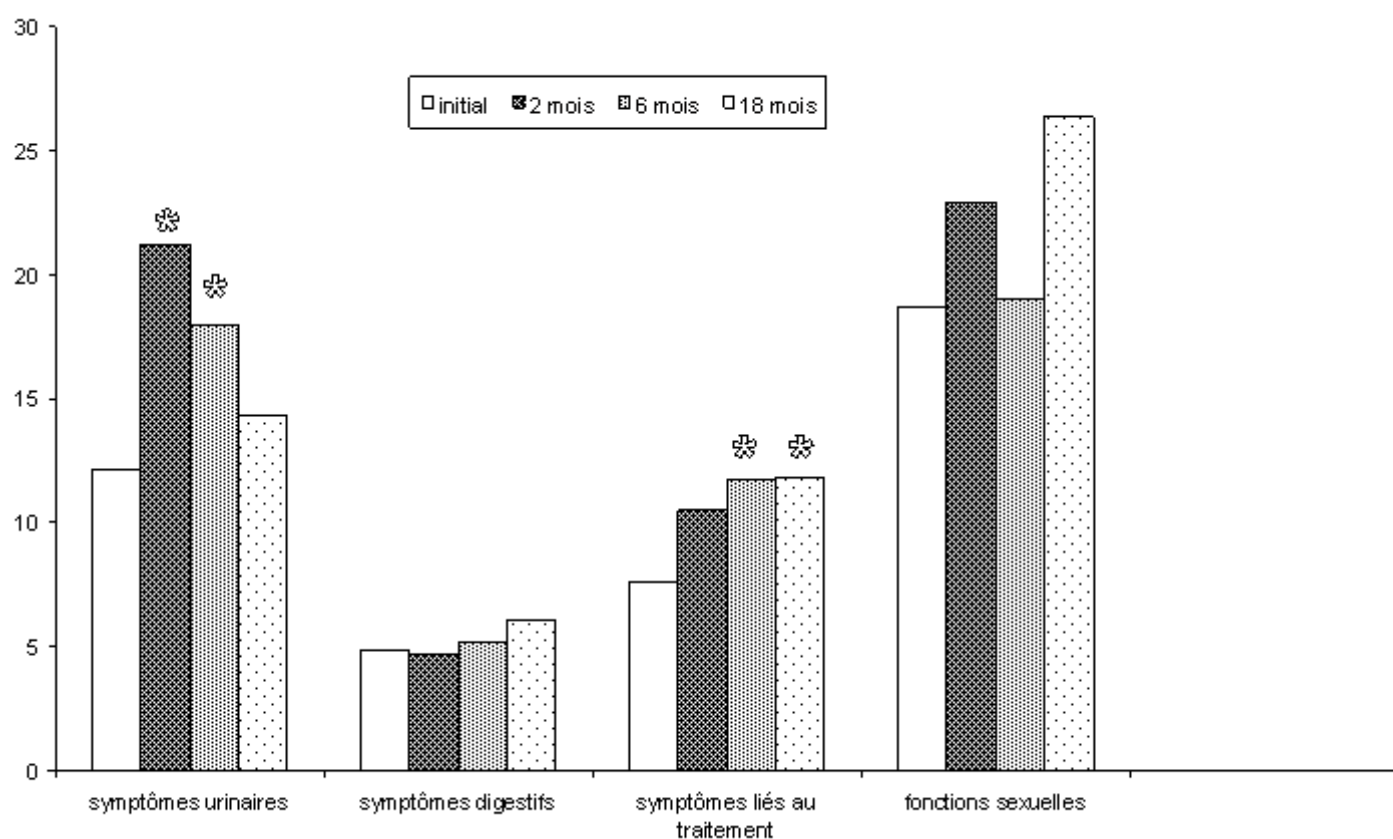
La fatigue diminuait significativement à 6 mois (-5,45 ; $p = 2,10^{-5}$) mais restait plus importante qu'avant traitement (5,86 ; $p = 0,003$).

A 18 mois, les patients retrouvaient leur qualité de vie antérieure, exceptée une majoration des nausées – vomissements (3,03 ; $p = 0,008$) et de la dyspnée (8,02 ; $p = 0,01$).

3.4.1.3. Echelles du QLQ-PR25

Pour les symptômes urinaires, digestifs, liés au traitement et pour l'activité sexuelle, un score élevé correspond à un niveau inférieur de qualité de vie. Les différences négatives reflètent donc une amélioration de la qualité de vie.

Pour les fonctions sexuelles, un score élevé correspond à une fonction meilleure donc un meilleur niveau de qualité de vie, les différences positives reflétant donc une amélioration de la qualité de vie.



* Différence significative par rapport à l'état initial selon le test des rangs signés de Wilcoxon

Figure 4 : Evolution de la qualité de vie : échelles de symptômes du QLQ-PR25

Tableau 20 : Moyennes ($\pm$ écarts-types) des échelles de symptômes du QLQ-PR25

item	initial	2 mois	p*	6 mois	p*	18 mois	p*
Symptômes urinaires	12 $\pm$ 12	21 $\pm$ 13	3.10 ⁻¹¹	18 $\pm$ 14	4.10 ⁻⁴	14 $\pm$ 16	ns
Symptômes digestifs	5 $\pm$ 9	5 $\pm$ 14	ns	5 $\pm$ 7	ns	6 $\pm$ 11	ns
Symptômes liés au traitement	8 $\pm$ 11	11 $\pm$ 13	ns	12 $\pm$ 12	0,004	12 $\pm$ 12	0,01
Fonctions sexuelles	19 $\pm$ 23	23 $\pm$ 25	ns	19 $\pm$ 25	ns	26 $\pm$ 22	ns
Activité sexuelle	73 $\pm$ 31	72 $\pm$ 28	ns	74 $\pm$ 28	ns	76 $\pm$ 26	ns

*Comparaison à l'état initial par le test des rangs signés de Wilcoxon : valeur de p significative si < 0,01
(ns = non significatif)

A 2 mois, l'étude de la qualité de vie montrait une majoration significative des symptômes urinaires (+9,07, $p = 3,10^{-11}$).

A 6 mois, les symptômes urinaires (+5,86, $p = 0,0004$) et les symptômes liés au traitement (+4,14, $p = 0,004$) étaient significativement majorés par rapport à l'état initial. On notait toutefois une diminution significative des symptômes urinaires (-3,21, $p = 0,006$) comparés à ceux présents à 2 mois.

A 18 mois, les symptômes urinaires avaient significativement diminué comparés à ceux présents à 2 mois (-6,89 ; $p = 9.10^{-5}$) et 6 mois (-3,69 ; $p = 0,002$).

A 18 mois, seuls les symptômes liés au traitement étaient plus importants (+4,64, $p = 0,01$) comparés à la qualité de vie initiale.

3.4.2. Facteurs prédictifs de la qualité de vie

3.4.2.1. Echelle globale et échelles fonctionnelles du QLQ-C30

Seule une corrélation significative était retrouvée entre la dégradation des capacités cognitives à 6 mois et les antécédents cardiovasculaires responsables chez certains patients d'une moins bonne vascularisation cérébrale ($p < 0,01$).

Tableau 21 : Recherche de paramètres associés aux échelles globale et fonctionnelles du QLQ-C30

Paramètre	mois+	QdV		CP		CT		EM		CC		CS	
		Spear	p	Spear	p	Spear	p	Spear	p	Spear	p	Spear	p
âge*	0	0,01	0,91	0,09	0,54	-0,02	0,90	-0,03	0,84	-0,25	0,06	-0,02	0,88
	2	-0,02	0,86	-0,00	0,97			-0,05	0,70	-0,17	0,22	0,03	0,84
	6												
	18												
IMC*	0	0,05	0,72	-0,15	0,26	0,07	0,60	-0,01	0,97	0,05	0,74	0,04	0,75
	2	0,07	0,60	-0,10	0,45			-0,02	0,91	-0,01	0,94	-0,00	0,99
	6												
	18												
ATCD cardio-vasculaires**	0		0,34		0,32		0,75		0,43		0,11		0,86
	2		0,57		0,07				0,54		<0,01		0,30
	6												
	18												
ATCD de chirurgie abdomino-pelvienne**	0		0,65		0,46		0,07		0,13		0,61		0,16
	2		0,46		0,44				0,93		0,70		0,32
	6												
	18												
hormonothérapie**	0		0,11		0,75		0,20		0,10		0,65		0,52
	2		0,66		0,69				0,25		0,79		0,44
	6												
	18												
Nombre d'injections**	0		0,76		0,78		0,28		0,36		0,44		0,35
	2		0,25		0,76				0,97		0,48		0,73
	6												
	18												

* variable continue : corrélation testée par le coefficient de Spearman, la valeur de p associée évaluant la significativité du coefficient

** variable catégorielle : corrélation mesurée par le test de Kruskal-Wallis, la valeur de p évaluant la significativité

+ Les corrélations ont été recherchées à 0 et 2 mois quand les scores des échelles globale et fonctionnelles variaient de façon significative (aucune variation significative à 6 et 18 mois)

QdV = état de santé global / qualité de vie

CP = capacités physiques

CT = capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir

EM = état émotionnel

CC = capacités cognitives

CS = capacité à maintenir les relations sociales

3.4.2.2. Echelles de symptômes du QLQ-C30

La prescription d'une hormonothérapie majorait significativement la dyspnée à 2 mois ($p=0,05$) et l'insomnie à 18 mois ($p<0,01$).

Tableau 22 : Recherche de paramètres associés aux échelles de symptômes du QLQ-C30

Paramètre corrélé	+	FA		NV		DO		DY		IN		MA		CO		DI									
		Spear	p	Spear	p	Spear	p	Spear	p	Spear	p	Spear	p	Spear	p	Spear	p								
âge*	0	0,01	0,94	-0,04	0,79	0,04	0,77	0,16	0,26	0,12	0,39	-0,21	0,12	0,03	0,84	0,01	0,96								
	2	-0,02	0,90					-0,02	0,87																
	6	-0,10	0,47					0,18	0,22																
	18																								
IMC*	0	-0,02	0,87	0,23	0,10	-0,07	0,60	-0,12	0,38	0,28	0,04	0,01	0,94	0,01	0,95	-0,07	0,60								
	2	0,05	0,72					-0,01	0,96																
	6	-0,02	0,90					0,09	0,48																
	18																								
ATCD cardio- vasculaires **	0		0,93	0,08		0,60		0,03		0,16		0,03		0,72		0,16									
	2		0,21					0,23																	
	6		0,10					0,19																	
	18																								
ATCD de chirurgie abdomino- pelvienne**	0		0,14	0,48		0,18		0,59		0,90		0,38		0,56		0,57									
	2		0,41					0,31																	
	6		0,43					0,32																	
	18																								
Hormono- thérapie**	0		0,13	0,90		0,53		0,36		0,48		0,11		0,67		0,78									
	2		0,23					0,05																	
	6		0,22					0,34																	
	18																								
Durée hormono- thérapie **	0		0,76	0,66		0,30		0,62		0,84		1,00		0,14		0,35									
	2		0,79					0,73																	
	6		0,38					0,52																	
	18																								

* variable continue : corrélation testée par le coefficient de Spearman, la valeur de p associée évaluant la significativité du coefficient

** variable catégorielle : corrélation mesurée par le test de Kruskal-Wallis, la valeur de p évaluant la significativité

+ Les corrélations ont été recherchées à 2, 6 et 18 mois quand les scores des échelles de symptômes variaient de façon significative.

FA = fatigue

NV = nausées / vomissements

DO = douleur

DY = dyspnée

IN = insomnie

MA = manque d'appétit

CO = constipation

DI = diarrhée

3.4.2.3. Echelles du QLQ-PR25

Symptômes urinaires

Avant le début de la radiothérapie, les symptômes urinaires étaient d'autant plus présents que la tumeur était de plus mauvais pronostic : corrélation significative avec la taille tumorale ($p=0,04$) et le score de Gleason ($0,30$; $p=0,02$) et proche de la significativité avec le PSA initial ($0,24$; $p=0,08$), les patients ayant eu une RTUP présentaient également significativement plus de symptômes urinaires ($p<0,01$).

A 2 mois persistait une corrélation significative entre les symptômes urinaires et le score de Gleason ($0,30$; $p=0,03$) et apparaissait un rapport significatif avec le score IPSS initial ($0,04$; $p<0,01$).

A 6 et 18 mois, les paramètres dosimétriques venaient influencer les symptômes urinaires. La toxicité urinaire était d'autant plus importante à 6 mois et 18 mois que le pourcentage de paroi vésicale recevant plus de 65 Gy (V65) était élevé ($0,25$; $p=0,06$ et $0,27$; $p=0,04$), et d'autant plus faible à 6 et 18 mois que le volume de la vessie ($-0,24$; $p=0,08$ et $-0,27$; $p=0,04$) et de la paroi vésicale ($-0,29$; $p=0,03$ et $-0,30$; $p=0,02$) était élevé.

Tableau 23 : Recherche de paramètres associés aux symptômes urinaires (QLQ-PR25)

Paramètre corrélé	initial		2 mois		6 mois		18 mois	
	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**
Age	-0,23	0,11	0,18	0,19	0,26	0,14	0,07	0,45
ATCD		1,00		0,86		0,74		0,63
cardiovasculaires								
RTUP		< 0,01		0,37		0,78		0,94
ATCD chirurgie abdopelvienne		0,81		0,97		0,81		0,21
IMC	-0,02	0,89	0,13	0,36	0,13	0,35	0,05	0,74
PSA initial,	0,24	0,08	0,13	0,36	0,06	0,69	0,20	0,15
Taille tumorale		0,04		0,13		0,40		0,14
Score de Gleason	0,30	0,03	0,30	0,03	0,08	0,55	0,14	0,30
Hormonothérapie		0,16		0,70		0,72		0,64
Durée hormonothérapie		0,11		0,17		0,97		0,85
CTV2 vol	-0,15	0,28	-0,05	0,72	0,10	0,25	0,03	0,84
CTV1 vol	-0,05	0,71	-0,02	0,91	0,11	0,82	0,07	0,61
IPSS	0,12	0,37	0,40	<0,01	0,21	0,12	0,19	0,16
V76 paroi vessie			-0,08	0,54	0,03	0,85	0,02	0,90
V65 paroi vessie			0,12	0,38	0,25	0,06	0,27	0,04
V40 paroi vessie			0,06	0,65	0,21	0,13	0,23	0,10
Volume vessie			-0,15	0,26	-0,24	0,08	-0,27	0,04
Volume paroi vessie			-0,19	0,17	-0,29	0,03	-0,30	0,02

* Spear = coefficient de Spearman

** valeur de p évaluant la significativité du coefficient de Spearman pour les variables continues
valeur de p du test de Kruskal-Wallis pour les variables catégorielles

Symptômes digestifs

A 2 mois, les symptômes digestifs étaient d'autant plus importants que le pourcentage du volume de paroi rectale recevant 70 Gy (V70) (0,30 ; p=0,02), le V65 (0,31 ; p=0,02), le V60 (0,31 ; p=0,02), le V40 (0,30 ; p=0,03), le V38 (0,34 ; p=0,01) et le volume absolu de rectum recevant 76 Gy (0,76 ; p<0,01) étaient élevés.

A 18 mois, les symptômes digestifs étaient d'autant plus importants que le V76 (0,26 ; p=0,06) proche de la significativité, le V70 (0,31 ; p=0,02), le V65 (0,31 ; p=0,02) et le V40 (0,27 ; p=0,05) étaient élevés. La toxicité digestive était par ailleurs d'autant plus faible que le volume de la paroi rectale était élevé (-0,26 ; p=0,06).

Tableau 24 : Recherche de paramètres associés aux symptômes digestifs (QLQ-PR25)

Paramètre corrélé	initial		2 mois		6 mois		18 mois	
	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**
Age	-0,22	0,12	0,12	0,22	0,23	0,13	0,09	0,42
ATCD		0,46		0,89		0,92		0,54
cardiovasculaires								
RTUP		0,63		0,59		0,31		0,37
ATCD chirurgie								
abdominale		0,79		0,12		0,42		0,40
IMC	0,24	0,08	0,04	0,77	0,13	0,33	0,07	0,60
PSA initial,	0,17	0,22	0,25	0,07	0,16	0,24	0,06	0,65
Taille tumorale		0,93		0,46		0,14		0,06
Score de Gleason	0,15	0,26	0,23	0,09	0,15	0,29	0,00	0,99
Hormonothérapie		0,06		0,85		0,23		0,22
Durée								
hormonothérapie		0,45		0,36		0,19		0,26
CTV2 vol	0,16	0,26	0,21	0,12	0,16	0,25	0,20	0,15
CTV1 vol	0,01	0,97	0,24	0,08	0,03	0,82	0,13	0,34
V76 paroi rectum			0,23	0,09	0,08	0,57	0,26	0,06
V70 paroi rectum			0,30	0,02	0,19	0,17	0,31	0,06
V65 paroi rectum			0,31	0,02	0,20	0,14	0,31	0,02
V60 paroi rectum			0,31	0,02	0,22	0,11	0,19	0,16
V40 paroi rectum			0,30	0,03	0,09	0,50	0,27	0,05
V38 paroi rectum			0,34	0,01	0,16	0,23	0,08	0,56
Volume rectum			0,35	<0,01	0,03	0,83	0,04	0,76
76 Gy								
Volume rectum			0,01	0,93	0,22	0,11	0,01	0,97
Volume paroi			-0,03	0,80	0,17	0,22	-0,26	0,06
rectum								

* Spear = coefficient de Spearman

** valeur de p évaluant la significativité du coefficient de Spearman pour les variables continues
valeur de p du test de Kruskal-Wallis pour les variables catégorielles

Symptômes liés au traitement

Les symptômes liés au traitement étaient majorés par l'association à la RCMI d'une hormonothérapie avant le début de la radiothérapie ($p=0,01$), l'hormonothérapie étant souvent débutée 2 à 3 mois avant. Cette relation était proche de la significativité à 2 mois ($p=0,06$).

Les symptômes liés au traitement étaient d'autant plus importants que les facteurs tumoraux pronostiques étaient péjoratifs, facteurs conditionnant la prescription d'une hormonothérapie : le PSA initial était corrélé significativement initialement (0,42 ; $p<0,01$), à 2 mois (0,28 ; $p=0,04$), et à 6 mois (0,30 ; $p=0,03$), le score de Gleason était corrélé significativement à 2 mois (0,29 ; $p=0,03$), 6 mois (0,37 ; $p<0,01$) et à 18 mois (0,27 ; $p=0,05$), et le volume du CTV2 reflétant le stade tumoral était corrélé significativement initialement (0,38 ; $p<0,01$) et à 2 mois (0,29 ; $p=0,03$).

Tableau 25 : Recherche de paramètres associés aux symptômes liés au traitement (QLQ-PR25)

Paramètre corrélé	initial		2 mois		6 mois		18 mois	
	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**
Age	-0,22	0,12	0,12	0,22	0,23	0,13	0,09	0,42
ATCD cardiovasculaires		0,20		0,15		0,14		0,17
RTUP		0,91		0,13		0,33		0,20
ATCD chirurgie abdopelvienne		0,76		0,94		0,94		0,28
IMC	0,15	0,27	0,09	0,52	0,11	0,44	0,26	0,06
PSA initial	0,42	<0,01	0,28	0,04	0,30	0,03	0,14	0,31
Stade tumoral		0,14		0,18		0,33		0,95
Score de Gleason	0,15	0,27	0,29	0,03	0,37	<0,01	0,27	0,05
Hormonothérapie		0,01		0,06		0,12		0,42
Durée hormonothérapie		0,82		0,23		0,29		0,47
CTV2 vol	0,38	<0,01	0,29	0,03	0,15	0,29	0,01	0,95
CTV1 vol	0,34	0,01	0,12	0,39	0,04	0,75	0,09	0,53

* Spear = coefficient de Spearman

** valeur de p évaluant la significativité du coefficient de Spearman pour les variables continues
valeur de p du test de Kruskal-Wallis pour les variables catégorielles

La présence de symptômes urinaires, digestifs et liés au traitement influaient fortement sur la qualité de vie globale : les corrélations entre la qualité de vie évaluée par le QLQ-C30 (« état de santé global ») et chacun de ces groupes de symptômes évalués par le QLQ-PR25 étaient significativement négatives à 2 mois (symptômes urinaires : -0,63 ($p<0,01$)), symptômes digestifs : -0,32 ($p = 0,02$), symptômes liés au traitement: -0,49 ($p<0,01$)), 6 mois (symptômes urinaires : -0,65 ($p<0,01$)), symptômes digestifs : -0,36 ($p < 0,01$), symptômes liés au traitement : -0,55 ($p<0,01$)) et 18 mois (symptômes urinaires : -0,62 ($p<0,01$), symptômes digestifs : -0,41 ($p = 0,02$), symptômes liés au traitement : -0,59 ($p<0,01$)).

Fonctions sexuelles

Les fonctions sexuelles étaient d'autant plus altérées que l'âge des patients était élevé : corrélation positive à 2 mois (0,42 ; $p = 0,04$), 6 mois (0,46 ; $p = 0,03$) et 18 mois (0,40 ; $p = 0,04$).

La prescription d'une hormonothérapie altérait significativement les fonctions sexuelles avec une corrélation significative ou presque à 0 ($p < 0,01$), 2 ($p = 0,06$) et 6 mois ($p < 0,01$).

Tableau 26 : Recherche de paramètres associés aux fonctions sexuelles (QLQ-PR25)

Paramètre corrélé	initial		2 mois		6 mois		18 mois	
	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**	Spear*	p**
Age	0,38	0,06	0,42	0,04	0,46	0,03	0,40	0,04
ATCD cardiovasculaires		0,47		0,46		0,35		0,55
RTUP		0,97		0,59		0,48		0,88
ATCD chirurgie abdopelvienne		0,75		0,80		0,91		0,36
IMC	-0,23	0,09	-0,26	0,06	-0,22	0,11	-0,17	0,22
PSA initial,	-0,14	0,31	-0,22	0,11	0,15	0,27	-0,07	0,60
Stade tumoral		0,35		0,50		0,53		0,62
Score de Gleason	-0,07	0,61	-0,09	0,50	-0,13	0,34	-0,09	0,52
Hormonothérapie		<0,01		0,06		<0,01		0,23
Durée hormonothérapie		0,80		0,30		0,48		0,79
CTV2 vol	0,18	0,19	0,21	0,12	0,24	0,07	0,03	0,84
CTV1 vol	0,09	0,52	0,10	0,45	0,16	0,24	0,07	0,61

* Spear = coefficient de Spearman

** valeur de p évaluant la significativité du coefficient de Spearman pour les variables continues
valeur de p du test de Kruskal-Wallis pour les variables catégorielles

L'activité sexuelle n'a été corrélée aux paramètres cliniques qu'avant le début de la radiothérapie, sans corrélation significative. A 2, 6 et 18 mois, le nombre faible et variable de patients ayant répondu aux questions correspondantes rendait difficile et ininterprétable la recherche de corrélations.

3.5. Corrélation entre la toxicité évaluée par le médecin et la qualité de vie évaluée par le patient

Tableau 27 : Lien entre la toxicité décrite par le médecin (CTCAE) et le ressenti du patient exprimé par le questionnaire de qualité de vie.

CTCAE	QLQ-C30 et QLQ-PR25	6 mois *	18 mois *
Retentissement général	Capacités fonctionnelles	-0,30(0,02)	-0,21(0,12)
Retentissement général	Fatigue	0,33(0,01)	0,39(<0,01)
Toxicité urinaire	Symptômes urinaires	0,34(0,01)	0,56(<0,01)
Toxicité digestive	Symptômes digestifs	0,56(<0,01)	0,35(<0,01)
Toxicité sexuelle	Fonctions sexuelles	-0,27(0,52)	-0,27(0,16)

* coefficient de Spearman (la valeur de p associée est donnée pour évaluer la significativité du coefficient)

Les capacités fonctionnelles du patient étaient inversement corrélées au retentissement général du traitement décrit par le médecin, corrélation négative significative à 6 mois (-0,30 ; $p = 0,02$). Une corrélation positive, significative à 6 mois (0,33 ; $p = 0,01$) et 18 mois (0,39 ; $p < 0,01$), était notée entre la fatigue ressentie par le patient et le retentissement général du traitement décrit par le médecin.

De même, les symptômes urinaires et digestifs décrits par le patient étaient significativement corrélés respectivement à la toxicité urinaire (à 6 mois : 0,34 ($p = 0,01$); à 18 mois : 0,56 ($p < 0,01$)) et digestive (à 6 mois : 0,56 ($p < 0,01$); à 18 mois : 0,35 ($p < 0,01$)) évaluée par le médecin.

La corrélation entre le questionnaire de qualité de vie et l'échelle de toxicité CTCAE pour les fonctions sexuelles n'était pas significative.

4. DISCUSSION

Nous avons suivi de façon prospective une population homogène et comparable à celle des études évaluant les traitements de patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate. Notre étude montre les avantages dosimétriques et cliniques de la RCMI qui, tout en délivrant une dose élevée, ne génère qu'une faible toxicité et préserve la qualité de vie à long terme.

4.1. Analyse dosimétrique

Notre étude confirme les avantages dosimétriques de la RCMI retrouvés dans la littérature¹⁹⁻²³. Nous avons pu délivrer une dose élevée de 76 Gy en respectant les critères ICRU de couverture du volume cible (95% du PTV2 recevant 95% de la dose prescrite (V72,2) et 98% du PTV2 recevant 90% de la dose prescrite (V68,4)) et les contraintes dosimétriques aux organes à risque (vessie et rectum), contraintes adaptées à notre logiciel de dosimétrie. L'écart-type était toutefois très important pour les histogrammes dose-volume de la paroi vésicale, en raison de la grande variation de volume de la paroi vésicale ($V_{moy} = 101,5 \pm 35,8$ cc) et de volume de CTV2 ($V_{moy} = 39,5 \pm 14,5$ cc) entre les différents patients.

4.2. Analyse de la toxicité

En diminuant l'irradiation des organes à risque, l'avènement de la RC3D a permis de réduire la toxicité liée au traitement, notamment la toxicité digestive aiguë et tardive, comme l'ont montré deux essais randomisés comparant la RC3D à la radiothérapie classique^{17, 30}. L'escalade de dose, qui améliore les taux de contrôle local et de survie sans récurrence, s'est accompagnée d'un risque plus élevé de complications notamment tardives^{11, 64}, l'augmentation n'étant significative que pour les saignements tardifs et la pollakiurie nocturne dans l'essai hollandais⁶⁴. Comparée à la RC3D, la RCMI permet de réduire la toxicité aiguë urinaire²³ et tardive digestive³². La faible toxicité aiguë retrouvée dans l'étude de Teh³¹ est à rapprocher de la relative faible dose (70 Gy) délivrée en RCMI. L'importance de la toxicité retrouvée dans l'étude de Su²³ comparant RCMI et RC3D à 70 – 75 Gy doit tenir compte du volume irradié (irradiation pelvienne à 50 Gy). La tolérance de la RCMI a également été établie dans les techniques de boost intégré, avec un profil de toxicité aiguë et tardive comparable⁶⁵ (Tableaux 28 et 30).

4.2.1. Choix de l'échelle de toxicité

Nous avons choisi dans notre étude d'évaluer la toxicité selon la troisième version du CTCAE qui a l'avantage de regrouper la toxicité aiguë, liée à l'altération des tissus à renouvellement rapide situés dans le volume d'irradiation (soit principalement la vessie, le rectum et le bulbe pénien dans notre étude), et la toxicité tardive, liée à l'altération des tissus à renouvellement lent (tissu conjonctif, endothélium capillaire).

Le délai qui définit la toxicité tardive est fixé à 3 mois par le NCI (National Cancer Institute) et à 6 mois selon l'EORTC et le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) ⁶⁶. Ces événements indésirables « tardifs », d'apparition souvent insidieuse, s'installent après des délais très variables allant de quelques semaines à plusieurs années. La connaissance de la « dose limitante » de tissus et d'organes sains, qui repose souvent sur les données d'études rétrospectives ⁶⁷, nécessite le développement de protocoles validés de mesure des effets secondaires dans le cadre d'études prospectives. L'évaluation de cette toxicité permet de préciser l'index thérapeutique exact des traitements par l'étude parallèle des résultats carcinologiques, et de comparer des traitements à efficacité carcinologique identique.

Un système de cotation universel gradant la sévérité des effets secondaires des traitements anticancéreux (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie) est indispensable ⁶⁸. Les échelles de toxicité se sont développées à partir des années 1950 pour définir les événements indésirables dont l'augmentation de l'incidence s'explique par le cumul des toxicités des traitements combinés (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et aujourd'hui thérapies ciblées) et l'amélioration des résultats carcinologiques à moyen et long termes. Plusieurs échelles sont aujourd'hui utilisées, compliquant d'ailleurs la comparaison des études :

- l'échelle de toxicité aiguë du RTOG.
- l'échelle SOMA (Subjective, Objective, Management, and Analytic) LENT (Late Effects Normal Tissues) est une échelle spécifique de toxicité tardive de la radiothérapie élaborée par collaboration internationale du RTOG et de l'EORTC, et publiée en 1995 ^{69, 70}. L'échelle SOMA LENT regroupe 38 catégories représentant la quasi totalité des organes, tissus ou sites concernés par l'irradiation des tissus sains. Chacun des signes subjectifs, objectifs, traitements ou examens complémentaires réalisés qui se rapporte à l'une des catégories est réparti dans l'un des 4 domaines SOMA.
- l'échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) créée parallèlement par le National Cancer Institute (NCI). Une première version publiée en 1982 se limite aux événements indésirables aigus de la chimiothérapie et comporte 49 items classés dans 18 catégories basées sur l'anatomie ou des mécanismes physiopathologiques. Une seconde version, parue en 1998, élargit

les événements indésirables aigus à la radiothérapie et à la pédiatrie ⁷¹ et comporte 260 items classés dans 24 catégories. La troisième et dernière version parue en décembre 2003 regroupe 1058 items dans 28 catégories : elle décrit en plus les événements indésirables tardifs et ceux constatés après la chirurgie ⁷². Cette échelle exhaustive regroupe sous le terme d'événement indésirable (Adverse Event) les notions d'effet secondaire, de toxicité aiguë ou chronique, de morbidité, de symptôme, syndrome ou maladie , tous pouvant être attribués au traitement. Chaque « événement indésirable » considéré est symptomatique ou non, constaté cliniquement, radiologiquement ou biologiquement.

4.2.2. Toxicité urinaire

Tableau 28: Etudes évaluant l'impact sur la toxicité urinaire de la RC3D, de l'escalade de dose et de la RCMi

Etude	patients	Gy	Toxicité urinaire aiguë*	Toxicité urinaire tardive* suivi médian
notre étude	55	76	G1 57% G2 38% G3 2%	18 mois G1 31% G2 15%
RC3D vs RTC essais randomisés				
Dearnaley et al ¹⁷	225	64		2 ans ≥G1 53% vs 59% >G2 20% vs 23% différence non significative
Koper et al ³⁰	266	66	G1 45% vs 50% G2 16% vs 16% >G2 2,5% vs 0,7% différence non significative	
Essais randomisés d'escalade de dose en RC3D				
Storey et al ⁷³	189	70 vs 78	G1 43% vs 42%	6 ans G≥2 10% vs 10% différence non significative
Pollack et al ¹⁴	301		G2 31% vs 23% G3: 3% vs 4% différence non significative	
Peeters et al ⁶⁴	669	68 vs 78	G2 40% vs 42% G3 13% vs 13% différence non significative	3 ans G≥2 29% vs 30%
Al Mamgani et al ¹³				7 ans G≥2 41% vs 40% différence significative pour la pollakiurie nocturne
Beckendorf et al ^{11 74}	306	70 vs 80	G1 44% vs 42% G2 31% vs 30% G3: 5% vs 7% différence non significative	57 mois G1 22% vs 27% G2 8% vs 16% G3: 2% vs 1% différence significative
RCMI vs RC3D				
Su et al ²³	49	50 pelvis + 20-25 prostate	G1 67% vs 24% G2 20% vs 59% G3 0% vs 3% Amélioration significative	
Zelevsky et al ³²	250	81		3 ans G2 13% vs 13% différence non significative
Kupelian et al Mohan et al ⁷⁵	191 dont 51 rcmi	78/2 70/2,5 (short-course)	G2 20% vs 20% G3 1% vs 1% différence non significative	18 mois G2 3% vs 1,5% différence non significative
Teh et al ³¹ (vs Pollack et al)	50	70	G1 9% G2 15% Amélioration significative	
RCMI				
Skala et al ⁷⁶	435	75,6 à 79,8		37 mois G1 16%, G2 9% G3 1%
Zelevsky et al ³³	772	81–86,4	G2 28% G3 0,1%t	2 ans G2 9% G3 0,5%
Cahlon et al ⁷⁷	478	86,4	G2 22% G3 0,6%	53 mois G2 13%, G3 <3%
Fonteyne et al ⁶⁵	230	78 – 81	G2 41% G3 7%	
Lips et al ⁷⁸	331	76/2,17	G2 47% G3 3%	47 mois G2 21% G3 4%

* Toxicité évaluée selon l'échelle du RTOG excepté dans notre étude et dans l'étude la plus récente de l'équipe de Zelevsky⁷⁷ : échelle CTCAE.

Les patients de notre étude présentent une toxicité urinaire aiguë comparable à celle décrite dans la littérature (Tableau 28). Proche de celle retrouvée dans les études de Fonteyne ⁶⁵ et Lips ⁷⁸ (38% vs 41% et 47% de grade 2, 2% vs 7% et 3% de grade 3), la toxicité aiguë après RCMI à 76 Gy dans notre centre est plus faible qu'après RC3D dans des études d'escalade de dose à 78 Gy ^{13, 64} et 80 Gy ¹¹. La RCMI, en diminuant la dose reçue par la vessie, permet de diminuer la toxicité urinaire aiguë ^{23, 31}. Chez 478 patients traités par RCMI à 86,4 Gy, l'équipe de Zelefsky ⁷⁷ montre une plus faible toxicité que dans notre étude, la comparaison étant facilitée par l'utilisation de la même échelle de toxicité (CTCAE) : 22% de toxicité urinaire aiguë de grade 2, < 1% de grade 3. Cette différence, qui peut s'expliquer par la plus faible dose par fraction (1,8 Gy vs 2 Gy dans notre étude) et par le manque de puissance de notre étude au vu du moindre nombre de patients, s'annule avec le temps, la dégradation de la fonction urinaire étant plus lente dans l'étude de Zelefsky ³³.

La toxicité urinaire tardive retrouvée dans notre étude est également comparable à celle décrite dans la littérature (Tableau 28). L'altération de la fonction urinaire, maximale en fin de traitement, diminue à 6 mois pour se stabiliser à 18 mois : elle rejoint alors la toxicité tardive retrouvée après RCMI à 86,4 Gy : 13% de toxicité tardive de grade 2 (vs 15% dans notre étude), < 3% de grade 3 (vs aucune dans notre étude). Les études comparant la RCMI à la RC3D ne retrouvent pas toujours de diminution significative de la toxicité urinaire tardive en RCMI ^{25, 32}, même en associant des techniques d'IGRT ⁷⁶. Ceci peut s'expliquer par la difficulté de sortir la base de la vessie du PTV.

Si aucun facteur n'était corrélé à la toxicité urinaire aiguë dans notre étude, plusieurs facteurs apparaissaient prédictifs de la toxicité urinaire tardive (à 6 et 18 mois) : l'IPSS initial et la toxicité urinaire aiguë. Ces corrélations sont retrouvées dans les études en RC3D de la littérature (Tableau 29). Le volume de la vessie est souvent retrouvé comme facteur corrélé de façon négative à la toxicité urinaire, bien qu'il ne ressorte pas dans notre étude comme facteur prédictif, peut-être du fait de sa variabilité et du nombre insuffisant de patients pour mettre en évidence cette corrélation. Ainsi, dans l'étude de Pinkawa (71), la capacité du patient à remplir sa vessie avant le traitement a un impact majeur sur les HDV et intervient à la fois sur la toxicité urinaire aiguë et tardive. Le respect des contraintes sur les HDV calculés généralement sur la paroi vésicale, est primordial dans la prévention de la toxicité urinaire. Les différentes définitions des volumes-cibles, notamment l'exclusion des vésicules séminales du CTV ⁷⁹, ont un impact sur les HDV de la paroi vésicale donc sur la toxicité urinaire.

Tableau 29 : Etudes évaluant les facteurs prédictifs de toxicité urinaire

Etude	Nombre de patients	Suivi médian	Dose technique	Facteurs prédictifs de toxicité	
				Aiguë	Tardive
Notre étude	55	18 mois	76 Gy RCMI		IPSS initial Toxicité aiguë
Etudes rétrospectives					
Zapatero et al ⁸⁰	229	47 mois	70-72- 75,6 Gy RC3D		Antécédent de RTUP (Hématurie x3) Hormonothérapie prolongée (effet protecteur : hématurie / 5) (analyse multivariée)
Alcantara et al ⁸¹	1427	56 mois	RC3D		Symptômes urinaires initiaux Toxicité aiguë V70 (paroi vésicale) D100 (vessie)
Etude prospective					
Pinkawa et al ⁷⁹	80	16 mois	70 Gy RC3D	Faible volume vésical V10, V90	Faible volume vésical V10, V90
Essai randomisé d'escalade de dose					
Peeters et al ⁶⁴	669	31 mois	68-78 Gy RC3D	Antécédent de RTUP Symptômes urinaires initiaux Hormonothérapie	Antécédent de RTUP Symptômes urinaires initiaux Hormonothérapie

La réalisation de bilans urodynamiques peut aider à comprendre la toxicité urinaire de la radiothérapie. Ainsi, une étude canadienne ⁸² a suivi de façon prospective 15 patients dont un bilan urodynamique réalisé avant radiothérapie puis à 3 et 18 mois de la fin de la radiothérapie a permis une évaluation quantitative de la toxicité urinaire. A 18 mois, la capacité vésicale est significativement réduite sans effet significativement néfaste sur la compliance et la stabilité vésicale ni sur la qualité de vie et l'IPSS.

4.2.3. Toxicité digestive

Tableau 30 : Etudes évaluant l'impact sur la toxicité digestive de la RC3D, de l'escalade de dose et de la RCMi

Etude	patients	Gy	Toxicité digestive aiguë*	Toxicité digestive tardive* suivi médian
notre étude	55	76	G1 36% G2 13%	18mois G1 20% G2 11%
RC3D vs RTC essais randomisés				
Dearnaley et al ¹⁷	225	64		2 ans ≥G1 37% vs 56% >G2: 5% vs 15% différence significative
Koper et al ^{30 83}	266	66	G1: 63% vs 55% G2: 19% vs 32% différence significative pour la toxicité anale	3 ans G2 10% incidence cumulée des rectorragies à 1 an = 12% vs 17% 2 ans = 23% vs 29% 3 ans = 34% vs 32%
	199			
Essais randomisés d'escalade de dose en RC3D				
Storey et al ⁷³	189	70 vs 78	G1 43% vs 39% G2 38% vs 39%	6 ans G≥2 12% vs 26% différence significative
Pollack et al ¹⁴	301		G3: 2% vs 0% différence non significative	
Peeters et al ⁶⁴	669	68 vs 78	G2 41% vs 47% G3 6% vs 4% différence non significative	3 ans 7 ans G≥2 23% vs 27% G≥2 25% vs 35% différence significative pour les saignements
Al Mamgani et al ¹³				
Beckendorf et al ^{11 74}	306	70 vs 80	G1 43% vs 37% G2 27% vs 28% G3: 2% vs 2% différence significative en durée (+1semaine dans le bras 80 Gy)	57 mois G1 23% vs 25% G2 12% vs 16% G3: 2% vs 6% différence non significative
RCMI vs RC3D				
Su et al ²³	49	50 pelvis + 20-25 prostate	G1 27% vs 26% G2 60% vs 65% différence non significative	
Zelevsky et al ³²	250	81		3 ans G2 2% vs 14% (taux d'incidence actuarielle) Amélioration significative
Kupelian et al ⁸⁴	191	78/2	G2 19% vs 14%	18 mois G2 12% vs 10%
Mohan et al ⁷⁵	dont 51 rcmi	70/2,5 (short-course)	G3 0% vs 0%	G3 3% vs 0% différence non significative
Teh et al ³¹ (vs Pollack et al)	50	70	G1 6% G2 7% Amélioration significative	
RCMI				
Skala et al ⁷⁶	435	75,6 à 79,8		37 mois G1 25% G2 3% G3 1%
Zelevsky et al ³³	772	81–86,4	G2 4,5%	2 ans G2 4% G3 0,1%
Cahlon et al ⁷⁷	478	86,4	G2 8%	53 mois G2 3% G3 <1%
Fonteyne et al ⁶⁵	230	78 - 81	G2 11% G3 0%	
Lips et al ⁷⁸	331	76/2,17	G2 30% G3 0%	47 mois G2 9% G3 1%

* Toxicité évaluée selon l'échelle du RTOG excepté dans notre étude et dans l'étude la plus récente de l'équipe de Zelevsky⁷⁷ : échelle CTCAE.

Les patients de notre étude présentent une toxicité digestive aiguë comparable à celle décrite dans la littérature (Tableau 30) pour des doses et techniques comparables : 11% de toxicité aiguë de grade 2 après RCMI à 78 Gy dans l'étude de Fonteyne⁶⁵ vs 13% dans notre étude. Elle est inférieure à celle retrouvée après RC3D^{30, 64, 73}.

La toxicité digestive tardive est également comparable à celle décrite dans la littérature (Tableau 30) : 12% de toxicité tardive à 18 mois de grade 2, 3% de grade 3 après RCMI dans l'étude de Kupelian²⁵, 9% de grade 2, 1% de grade 3 dans l'étude de Lips⁷⁸ vs 11% de grade 2 et aucun grade 3 dans notre étude. Elle est inférieure à celle retrouvée après RC3D dans les études randomisées d'escalade de dose: 27% (bras 78 Gy) et 25% (bras 68 Gy) de toxicité de grade ≥ 2 dans l'étude hollandaise⁶⁴, 35% et 25% dans la mise à jour à 7 ans¹³. Le plus grand recul de ces études en RC3D peut favoriser les différences, la toxicité digestive tardive pouvant s'accroître au-delà de 18 mois : notre étude doit être poursuivie à plus long terme. D'autre part, associer à la RCMI l'IGRT (Image-Guided Radiation Therapy) est utile au vu de son intérêt dans la réduction de la toxicité rectale tardive^{76, 78}.

La principale toxicité tardive est représentée par les rectorragies dont la majorité surviennent dans notre étude entre 6 et 18 mois, ce qui correspond au délai médian de 11 mois retrouvé par l'équipe de l'Institut Curie (apparition plus précoce que l'hématurie survenant à 25 mois)⁸⁵ de 1 an après RC3D à 74 – 78 Gy dans l'étude de Huang (25% de rectorragies de grade 2 à 6 ans)⁸⁶. Les rectorragies étaient en rapport avec la réactivation d'hémorroïdes chez 2 patients. Leur amélioration parfois spontanée comparée au caractère définitif des lésions provoquées par l'irradiation dans d'autres organes comme la peau, est encore mal comprise. Une étude prospective⁸⁷ sur 20 patients traités par radiothérapie conventionnelle et chez qui une rectosigmoïdoscopie était réalisée tous les 6 mois pendant 3 ans, montre que les télangiectasies responsables de rectorragies, disparaissent parfois spontanément (ici chez 5 patients sur les 12 ayant développé des télangiectasies).

Deux éléments ressortent dans notre étude comme facteurs prédictifs de la toxicité digestive notamment des saignements tardifs: la dose reçue par la paroi rectale (volume de la paroi rectale recevant 76 Gy, V70, V65 V60 et V40) et le volume absolu du rectum ou de la paroi rectale. Les HDV sont basés sur la paroi rectale (et non sur l'ensemble du rectum), leur prédictivité étant meilleure⁸⁸. De plus, la toxicité aiguë est prédictive de la toxicité à 6 et 18 mois, suggérant une participation de lésions consécutives à la toxicité aiguë dans la toxicité tardive. Ce sont également les paramètres le plus souvent retrouvés dans la littérature (Tableau 31) mais dans des études souvent rétrospectives et rarement en RCMI.

La composante la plus importante responsable des mouvements de la glande prostatique, semble être le degré de réplétion du rectum. La valeur prédictive du volume rectal mesuré lors du planning a d'ailleurs été modélisée pour obtenir soit un élément de prédiction du taux de complications tardives rectales ⁸⁹, soit pour anticiper les variations attendues du rectum au cours de l'irradiation ⁹⁰. La distension de l'ampoule rectale est responsable d'une rotation de la prostate, mesurée sur des acquisitions scanographiques itératives pendant le traitement ⁹¹. La réplétion du rectum est primordiale pour limiter les augmentations non planifiées d'irradiation du rectum. La corrélation entre un petit volume de paroi rectale et la fréquence des rectorragies ⁹² fait émettre l'hypothèse d'une réserve fonctionnelle du rectum. Cette notion va à l'encontre du traitement « rectum vide ». Mais, à l'inverse, un grand volume rectal augmente les mouvements de la prostate donc compromet l'efficacité du traitement ⁹³. Par ailleurs, la mise en évidence d'une corrélation significative entre les saignements tardifs et non seulement le volume rectal exposé aux doses élevées mais aussi aux doses moyennes (40 Gy (notre étude) à 50 Gy ^{92, 94}) fait évoquer un possible rôle des zones voisines recevant une dose moyenne dans la capacité de la zone centrale recevant de fortes doses à réparer les lésions.

L'étude de l'influence des HDV de la paroi rectale permet de définir des contraintes de dose à respecter pour limiter la toxicité digestive. Ainsi, pour limiter les saignements tardifs à 5-10%, Fiorino ⁹⁴ conclut en définissant les contraintes suivantes: V50 < 60-65%, V60 < 45-50%, V70 < 25-30%. De même les contraintes de l'équipe de Zapatero ⁹⁵ sont désormais un V60 < 42% et une dose moyenne de 50 Gy. Au vu de la faible toxicité retrouvée dans notre analyse, nous pouvons valider dans notre centre les contraintes retenues dans notre étude pour une RCMI à 76 Gy.

Les HDV peuvent sensiblement varier en fonction du contourage du rectum. Dans notre étude, nous suivons les recommandations du GETUG 06 (2 cm de part et d'autre du CTV1 sans dépasser la jonction rescto-sigmoïdienne), le volume rectal étant alors lié au volume de la prostate. D'autres contourent systématiquement l'ensemble du rectum ⁸⁵. La délimitation de plusieurs volumes rectaux pourrait être imaginée pour mieux prédire la toxicité digestive: en effet, une étude hollandaise ⁹⁶ suggère une liaison entre le type de toxicité digestive et la partie de la région anorectale irradiée : pour les rectorragies et les pertes muqueuses, la corrélation la plus significative est retrouvée avec la dose reçue par les $\frac{3}{4}$ supérieurs de la région ano-rectale, l'incontinence étant elle plus liée à la dose reçue par le $\frac{1}{4}$ inférieur de la région anorectale. Mais ces résultats semblent difficilement applicables en pratique quotidienne.

Tableau 31 : Etudes évaluant les facteurs prédictifs de toxicité digestive

Etude	Nombre de patients	Suivi médian	Dose, technique	Toxicité digestive tardive
Notre étude	55	18 mois	76 Gy RCMI	V76 V70 V65 V60 Volume absolu rectum et paroi rectale Faible volume rectal Toxicité aiguë / toxicité tardive
Etudes rétrospectives				
Jackson et al ⁹²	261 / 315	30 mois	70,2 / 75,6 Gy RC3D	V46 V71 (/ 70,2 Gy) V77 (/75,6 Gy) Faible volume rectal
Huang et al ⁸⁶	163	62 mois	74-78 Gy RC3D	Antécédent d'hémorroïdes V60 V70 Volume absolu rectal recevant la dose maximale
Fiorino et al ⁹⁴	245	2 ans	70 – 78 Gy RC3D	V50 V70 (analyse multivariée)
Shahar et al ⁹⁷	196	39 mois	76 Gy / 2,2 Gy RCMI	Antécédent d'hémorroïdes V60 V62 V64 V66 Toxicité aiguë (analyse multivariée : V66 > 17cc) / rectorragies
Zapatero et al ⁹⁵	107	≥ 1 an	70 -72 – 75,6 Gy RC3D	V60, dose moyenne rectale
Essais randomisés				
Pollack et al ¹⁴	301	6 ans	70-78 Gy RC3D	V70 (25%)
Beckendorf et al ¹¹	306	57 mois	70-80 Gy RC3D	Volume du PTV et du CTV1
Koper et al ⁸³	1999	3 ans	66 Gy RTC/RC3D	V60
Peeters et al ⁶⁴	669	31 mois	68-78 Gy RC3D	V65 dose moyenne / rectorragies, diarrhée Toxicité aiguë / toxicité tardive
Etude prospective				
Pontvert et al ⁸⁵	321	36 mois	76 Gy RC3D	V72 surtout, V65 V70 V75 Faible volume paroi rectale (<50%) Irradiation des ganglions / grades 2 et 3

4.2.4. Toxicité sexuelle

La généralisation du dépistage par le dosage du PSA permet une détection plus précoce des cancers de la prostate donc diminue la moyenne d'âge de nos patients, rendant d'autant plus importante la question de la sexualité après traitement. L'âge ne reste cependant qu'un indicateur de l'activité sexuelle sous-tendue par de nombreux autres paramètres physiques et psychologiques ⁹⁸.

Dans notre étude, la toxicité sexuelle, notamment l'impuissance, tend à s'accroître avec le temps, évolution retrouvée dans la littérature. Ainsi, dans l'essai français randomisé d'escalade de dose ¹¹, 24% (bras 70 Gy) et 20% (bras 80 Gy) des patients sont impuissants en fin de traitement (8% dans notre étude), 55% et 59% à 57 mois (52% à 18 mois dans notre étude). Zelefsky note une aggravation rapide puis plus lente de la fonction sexuelle ³³. Le nombre faible et fluctuant de patients analysables rend certes l'interprétation de nos résultats délicate. Pendant l'irradiation, après un éventuel effet paradoxalement positif en début d'irradiation, surviennent souvent des douleurs à l'éjaculation dont l'intensité conduit parfois les patients à l'abstinence sexuelle. Cette toxicité aiguë diminue en quelques semaines à quelques mois du fait de l'effet conjugué de la cicatrisation de la radiomucite locale et de la diminution du volume de l'éjaculat. L'impuissance, qui s'installe progressivement en 6 à 18 mois, est observée dans 30 à 50% des cas. Le plus souvent partielle contrairement à l'impuissance post-chirurgicale, elle répond en général bien au sildénafil. Ses étiologies sont multiples : nerveuses, psychologiques, vasculaires, les capacités sexuelles antérieures étant aussi déterminantes ⁹⁹. La dose délivrée au bulbe pénien (risque d'impuissance supérieur si le bulbe pénien reçoit plus de 70 Gy) et le volume du bulbe pénien irradié ressortent comme facteurs prédictifs de la toxicité sexuelle ^{100, 101}, motivant là encore le développement des nouvelles techniques RC3D ¹⁰¹ et RCM ^{102, 103}.

L'hormonothérapie associée à l'impuissance une absence de libido qui rend d'ailleurs plus acceptable les troubles érectiles. L'absence de significativité de son association dans notre étude n'est pas interprétable, peu de patients étant évaluables. La récupération d'une sexualité normale dépend des capacités antérieures, du type d'hormonothérapie (blocage androgénique complet ou anti-androgènes seuls) et de la durée de l'hormonothérapie, la réversibilité n'étant souvent possible qu'après les traitements courts de 3 à 6 mois ¹⁰⁴.

4.3. Analyse de la qualité de vie

La revue de la littérature met en évidence un intérêt assez récent pour l'étude de la qualité de vie, étude rendue souvent complexe par la diversité des questionnaires et leur interprétation longtemps non standardisée, l'appréciation subjective de chacun s'ajoutant alors à la subjectivité des questionnaires eux-mêmes.

Les questionnaires de qualité de vie sont remplis par le patient lui-même, évitant la sous-estimation de la fréquence et de la sévérité des complications cotées par le médecin ¹⁰⁵. On remarquera dans notre étude une très bonne corrélation entre la toxicité générale, digestive et urinaire cotée par le médecin (échelle CTCAE-v3.0) et ressentie par le patient. L'absence de corrélation entre le questionnaire de qualité de vie et l'échelle de toxicité CTCAE pour les fonctions sexuelles est difficilement interprétable du fait du plus faible nombre de patients évaluables. La recherche systématique des toxicités lors des consultations est primordiale, le patient ne s'en plaignant pas toujours spontanément. Par ailleurs, l'explication au patient des effets secondaires du traitement peut largement influencer le ressenti des symptômes, ces derniers étant souvent mieux tolérés quand anticipés.

L'estimation de la qualité de vie a l'avantage de décrire plus précisément et sensiblement les toxicités induites. Or la diminution globale des toxicités avec les avancées techniques nécessite des échelles plus sensibles d'évaluation des symptômes pour mettre en évidence des différences, de même que le développement de modèles prédictifs de toxicité. L'évaluation du traitement doit aussi tenir compte de son retentissement sur les partenaires dont la qualité de vie est particulièrement perturbée par les troubles sexuels et urinaires de leurs conjoints ⁴⁶.

Notre étude, bien qu'utilisant des questionnaires validés, incluant une évaluation initiale de la qualité de vie, et présentant un recul intéressant au vu de la littérature actuelle, présente quelques limites. Le nombre de patients inclus reste relativement faible. De plus, les patients ayant accepté de participer ont peut-être une perception de leur qualité de vie différente, pouvant ainsi biaiser les résultats. D'autre part, le questionnaire de qualité de vie initial était rempli lors de la première consultation, date à laquelle le patient avait parfois débuté une hormonothérapie prescrite par l'urologue.

4.3.1. Choix de l'échelle de qualité de vie

Le questionnaire de qualité de vie de l'EORTC a l'avantage de s'adapter à chaque localisation avec une partie commune, le QLQ-C30¹⁰⁶ et une partie spécifique, le QLQ-PR25 pour la prostate¹⁰⁷.

Comme pour l'évaluation de la toxicité, la diversité des échelles de qualité de vie rend plus complexes les comparaisons. Les principales échelles globales et adaptées au cancer de la prostate, outre le QLQ-C30 et le QLQ-PR25 utilisés dans notre étude, sont :

- le FACT (Functional Assessment Of Cancer Therapy) -G (General) et le FACT-P (Prostate Specific) qui comprend un score global de qualité de vie et l TOI (Trial Outcome Index), sous-score de qualité de vie englobant le bien-être physique, fonctionnel et les symptômes associés au cancer de la prostate¹⁰⁸. La 4^{ème} version du FACT-G comprend 29 items regroupés en 4 échelles (bien-être physique, fonctionnel, social/familial et émotionnel), chaque score allant de 0 à 108, et celle du FACT-P 12 items, chaque score allant de 0 à 48.
- l'EPIC (Expanded Prostate cancer Index Composite)¹⁰⁹, comprenant 4 parties (les fonctions urinaire (continence et syndrome irritatif), digestive, sexuelle et hormonale) et une évaluation globale de la qualité de vie. Il est né de l'élargissement de l'original UCLA-PCI (University of California – Los Angeles Prostate Cancer Index (PCI)¹¹⁰, questionnaire de 20 items qui quantifie la qualité de vie spécifique au cancer de la prostate en 6 domaines séparés : la fonction et la gêne urinaires, la fonction et la gêne digestives, et la fonction et la gêne sexuelles ; à chaque domaine est attribué un score allant de 0 à 100, un score élevé représentant un meilleur niveau de qualité de vie. La corrélation entre l'EPIC et l'UCLA-PCI a été étudiée par une équipe japonaise sur 385 patients¹¹¹ : forte dans les domaines urinaire et sexuel, cette corrélation est par contre plus faible dans le domaine digestif.
- le SF 36¹¹² (RAND 36-Item Health Survey ou Medical Outcome Study 36-Item Short Form): questionnaire comprenant 36 items évaluant la qualité de vie globale et regroupés en 8 échelles. Aux 8 échelles (4 physiques et 4 émotionnelles) est attribué un score allant de 0 à 100, un score élevé représentant un meilleur niveau de qualité de vie.
- l'EQ-5D (Euro Quality of Life): 5 items (mobilité, dépendance, activités usuelles, douleur/inconfort, anxiété/dépression) évalués sur une échelle visuelle analogique.

4.3.2. Evolution de la qualité de vie après RCMI

Comparée à la RC3D qui altère la qualité de vie globale ⁴⁵ et surtout les fonctions digestives et sexuelles ^{42-44, 46, 47} avec un recul de 2 à 10 ans selon les études, la RCMI, tout en délivrant une dose élevée, permet à nos patients de retrouver à 18 mois leur qualité de vie initiale. L'intérêt de la RCMI en terme de qualité de vie ressort aussi dans des études comparant la RC3D à la RCMI, études prospectives mais non randomisées dont le recul ou le nombre de patients traités en RCMI est encore faible ^{48, 49} (Tableau 33).

Dans notre étude, l'altération de la qualité de vie générale mesurée par le QLQ-C30 n'est majoritairement que transitoire à 2 mois. Elle concerne l'ensemble des échelles globale et fonctionnelles exceptée la capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir qui n'est pas modifiée. Parmi les échelles de symptômes, la fatigue est majorée à 2 et 6 mois et la dyspnée à 2 et 18 mois. A 18 mois, la majoration de la dyspnée pourrait, comme à 2 mois, être imputée à l'hormonothérapie, le faible nombre de patients sous hormonothérapie à cette date (18 patients) rendant discutable l'absence de significativité de la corrélation. L'augmentation des nausées - vomissements à 18 mois est peu interprétable, les faibles scores obtenus pour ce domaine rendant rapidement significative une petite différence.

Dans l'étude de Lips dont le recul se limite à 6 mois, la RCMI entraîne moins de douleurs et préserve mieux les capacités physiques et la capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir que la RC3D 1 mois après la fin du traitement ⁴⁹. La qualité de vie globale évaluée par le SF36 y est aussi mieux préservée ⁴⁸. Pour les 2 groupes de traitement (RCMI et RC3D), Lips retrouve une augmentation à 1 mois de certains symptômes : diarrhée, constipation et fatigue comme dans notre étude. Par contre, l'état émotionnel s'améliore à 1 et 6 mois. Cette amélioration peut s'expliquer par l'adaptation du patient à la situation et l'évolution de la perception de sa maladie face à laquelle sa crainte diminue. Dans notre étude, l'état émotionnel est altéré à 2 mois mais les patients ont un meilleur état émotionnel initial en score absolu, cette différence pouvant être liée aux informations données sur la maladie et son traitement lors de la consultation avec l'urologue précédant souvent le remplissage du questionnaire « initial ».

L'altération de la qualité de vie en rapport avec les symptômes urinaires est également transitoire dans notre étude comme dans celle de Sanda ⁴⁶ dans laquelle les effets négatifs de la radiothérapie externe (RC3D ou RCMI) sur les symptômes urinaires disparaissent à 12 mois et s'inversent à 24 mois. L'analyse des seuls 12 patients traités par RCMI seule (sans hormonothérapie) dans l'étude japonaise ⁴⁸ ne montre aucune différence dans les fonctions urinaires avant et après traitement. Comparée à la RC3D, la RCMI altère moins la qualité de vie en terme de symptômes urinaires à 1 mois dans l'étude de Lips ⁴⁹. Cette différence s'annule avec le temps ⁴⁸, la RC3D n'altérant pas la

qualité de vie en terme de troubles urinaires mesurés par l'AUASI (American Urological Association Symptom Index) ¹¹³ comparée à la qualité de vie de la population générale décrite par Litwin ¹¹⁴.

Dans notre étude, la RCMI entraîne peu de symptômes digestifs qui tendent à augmenter sans que leur score ne diffère significativement de l'état initial à aucun des trois temps de mesure. Leur persistance est plus prolongée que les symptômes urinaires, évolution retrouvée dans l'étude de Sanda ⁴⁶ dans laquelle les effets négatifs de la radiothérapie externe (RC3D ou RCMI) sur les symptômes digestifs persistent avec, à 1 an de la fin de la radiothérapie, 9% des patients présentant des rectorragies, des selles plus fréquentes ou douloureuses ou une impériosité voire une incontinence fécale. Comparée à la RC3D, la RCMI préserve mieux les fonctions digestives dont l'analyse chez les 12 patients traités par RCMI seule ne montre également aucune différence avant et après traitement ⁴⁸. La RC3D altère la qualité de vie en rapport avec les troubles digestifs comparée à la qualité de vie de la population générale ¹¹³. L'augmentation des symptômes digestifs à 1 mois dans l'étude de Lips peut s'expliquer par l'absence de distinction des groupes RCMI et RC3D dans l'étude de leur évolution ⁴⁹.

Les fonctions sexuelles et l'activité sexuelle ne sont pas altérées par la RCMI dans notre étude alors que l'activité sexuelle est altérée à 1 et 6 mois après RCMI à 76 Gy dans l'étude de Lips ⁴⁹. Nous devons cependant rester prudents quant à l'interprétation de ces résultats car les questions du QLQ – PR25 correspondant à l'activité sexuelle attendent une réponse uniquement si le patient a eu une activité sexuelle dans les 4 semaines précédant le remplissage du questionnaire, d'où un faible taux de réponse pour cette échelle pouvant sous ou sur-estimer la qualité de vie en terme d'activité sexuelle. Les fonctions sexuelles évaluées par l'échelle UCLA – PCI après RCMI à 78 Gy ⁴⁸ ou par son extension EPIC après RCMI en short-course ²⁵ ne sont pas altérées par rapport à l'état initial, contrairement à la RC3D qui détériore la fonction sexuelle dans la 2ème année suivant l'irradiation ⁴³. La préservation de la fonction érectile en RCMI peut être expliquée par l'approche plus conformationnelle permettant une épargne du tissu pénien érectile ^{100, 103}.

Parmi les échelles du QLQ-PR25, seuls les symptômes liés au traitement («bouffées de chaleur, seins ou mamelons douloureux / gonflés, jambes ou chevilles gonflées, variation de poids) restent élevés par rapport à l'état initial à 6 et 18 mois, confluant avec l'étude de Sanda où ils persistent jusqu'à 2 ans lorsqu'une hormonothérapie est associée à la radiothérapie. Ils sont également plus importants à 1 et 6 mois comparés à l'état initial dans l'étude de Lips ⁴⁹, l'hormonothérapie y étant corrélée.

La qualité de vie doit entrer aujourd'hui dans l'évaluation de toute nouvelle technique. Ainsi, l'analyse prospective de la qualité de vie de 150 patients traités par radiothérapie par ions Carbone associée à une hormonothérapie pour 125 patients, ne montre pas de détérioration significative de la qualité de vie (FACT-G, FACT-P et UCLA-PCI) à 12 mois par rapport à l'état initial chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie ¹¹⁵.

Tableau 33 : Etudes évaluant la qualité de vie après RCMI

étude	Nombre de patients	Suivi médian	Echelle de qualité de vie	Résultats
études prospectives				
Notre étude	RCMI 76 Gy :55	18 mois	QLQ-C30 QLQ-PR25	comparaison à l'état initial pas de différence sauf pour la dyspnée, les nausées-vomissements et les symptômes liés au traitement
Sanda et al ⁴⁶	RC3D ou RCMI : 202 + hormonothérapie : 90	2 ans	EPIC SCA	amélioration des symptômes urinaires augmentation des symptômes digestifs, pas de différence en RCMI seule altération des fonctions sexuelles
RCMI vs RC3D études prospectives non randomisées				
Kupelian et al ²⁵	RC3D 78 Gy : 140 RCMI 70/2,5 Gy : 51	2 ans	EPIC	pas de différence significative
Lips et al ⁴⁹	RC3D 70 Gy : 78 RCMI 76 Gy : 92	6 mois	SF 36 QLQ-C30 QLQ-PR25	pas de différence significative avantage de la RCMI / douleur, CT avantage de la RCMI / symptômes urinaires
Namiki et al ⁴⁸	RTC 70 Gy: 34 RC3D 70 Gy: 76 RCMI 78 Gy: 30 (IGRT)	2 ans	SF 36 UCLA – PCI	avantage de la RCMI / qualité de vie globale avantage de la RCMI / fonctions digestives à 3 et 6 mois / fonctions intestinales à 3, 6 et 18 mois non significatif / fonctions urinaires

CT = capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir

Les différentes études de qualité de vie évaluant les techniques modernes de radiothérapie ont un suivi encore court. Une récente analyse de qualité de vie ¹¹⁶ portant sur 46 patients avec un recul médian de 13,9 ans après radiothérapie externe conventionnelle, utilisant les échelles SF36 et UCLA PCI, montre des fonctions urinaires, digestives et sexuelles plus altérées qu'une population appariée n'ayant pas eu de cancer de prostate. L'apparition progressive de symptômes dans cette population âgée (âge médian de 80 ans au moment de l'analyse) peut être imputée à l'ancienneté des techniques utilisées à l'époque de leur traitement. Mais cette analyse doit nous faire rester critiques et méfiants quant à l'analyse de données de qualité de vie sans un recul suffisant. Après RC3D, l'étude prospective proposant le plus long suivi (5 ans) ⁴⁵ est plus rassurante : les différentes échelles du SF-36, dont les scores sont tous meilleurs que la population générale dans le groupe chirurgie, sont aussi au moins équivalents (améliorés pour la limitation des capacités par les problèmes physiques et émotionnels et la douleur) dans le groupe radiothérapie. Les études évaluant la qualité de vie après RCMI ne proposent qu'un faible recul : nous devons prolonger le suivi de nos patients.

4.3.3. Facteurs prédictifs d'altération de la qualité de vie

Les corrélations entre la qualité de vie notamment spécifique au cancer de la prostate (QLQ-PR25) et les paramètres cliniques et dosimétriques qui ressortent de notre étude rejoignent celles retrouvées dans les rares études de la littérature (Tableau 34).

Les facteurs prédictifs d'une altération de la qualité de vie notamment en rapport avec les symptômes urinaires ne sont pas toujours retrouvés significatifs lors de la recherche de corrélations avec la toxicité selon le CTCAE dans notre étude, rendant compte de la plus grande sensibilité des échelles de qualité de vie pour déterminer des éléments prédictifs de toxicité, sur une population limitée à 55 patients.

Tableau 34 : Etudes évaluant les facteurs prédictifs d'altération de la qualité de vie après RC3D ou RCMI

étude	symptômes urinaires	symptômes digestifs	symptômes liés au traitement (ou équivalent)	fonctions sexuelles
notre étude *	PSA initial score de Gleason taille tumorale antécédant de RTUP IPSS V65 – V70 faible volume vésical	V76, V70, V65, V60, V40 et V38 volume paroi rectale	obésité PSA initial score de Gleason grand volume tumoral hormonothérapie	hormonothérapie
étude rétrospective				
Gacci et al ¹¹⁷ **	PSA initial score de Gleason taille tumorale récidive biochimique			PSA initial score de Gleason taille tumorale hormonothérapie
études prospectives				
Litwin et al ^{43, 44} **		âge		âge
Sanda et al ⁴⁶ **	grand volume prostatique / incontinence		comorbidités, obésité, grand volume tumoral hormonothérapie	âge PSA initial grand volume prostatique hormonothérapie

* évaluation de la qualité de vie par le QLQ-PR25

** évaluation de la qualité de vie par l'UCLA-PCI ou l'EPIC

L'hormonothérapie influence directement dans notre étude la dyspnée, l'insomnie, les « symptômes liés au traitement » et les fonctions sexuelles. L'hormonothérapie favorise aussi la fatigue, le manque d'énergie, altère la qualité de vie globale physique et émotionnelle ¹¹⁸. Ses conséquences sur la qualité de vie doivent être pesées et réévaluées quand l'hormonothérapie est associée à une nouvelle technique telle la RCMI. Des items spécifiques dans les échelles de qualité de vie permettent de les évaluer : « symptômes liés au traitement » dans le QLQ-PR25, symptômes et fonctions hormonales dans l'EPIC. Nous rapportons ici (Tableau 35) les études souvent rétrospectives de qualité de vie dans lesquelles l'influence de l'hormonothérapie est analysée et rejoint les résultats de notre étude.

Le type d'hormonothérapie peut aussi influencer la qualité de vie. Dans notre étude, un analogue de la LH-RH est prescrit et associé le premier mois à un anti-androgène. La durée de l'hormonothérapie n'a pas de conséquences sur la qualité de vie dans notre étude. Une étude multicentrique prospective italienne ¹¹⁹ a comparé la qualité de vie de 587 patients traités par anti-androgène seul ou une hormonothérapie comprenant un analogue de la LH-RH : la qualité de vie est altérée par l'hormonothérapie, notamment l'état de santé global et les capacités physiques et fonctionnelles, mais reste meilleure dans le groupe anti-androgènes seuls ; par ailleurs, les résultats de cette étude suggèrent une meilleure tolérance de l'acétate de cyprotérone que du bicalutamide. Le bicalutamide préserve également mieux la qualité de vie que la castration chimique, notamment les capacités physiques et les fonctions sexuelles dans l'étude d'Iversen ¹²⁰. Une étude multicentrique américaine ¹²¹ portant sur 431 patients compare la qualité de vie après une hormonothérapie par analogue de la LH-RH et après déprivation androgénique par orchidectomie : tandis que les fonctions sexuelles ne diffèrent pas entre les 2 groupes, le groupe traité médicalement montre plus d'inconfort physique et plus d'inquiétude quant au cancer et à son traitement. Une équipe japonaise ¹²² a comparé la qualité de vie (FACT-P) de 203 patients suivis pendant 2 ans dans le cadre d'une étude multicentrique comparative randomisée en double-aveugle entre un analogue de la LH-RH en monothérapie ou un blocage androgénique complet (BAC) y associant un anti-androgène: l'amélioration de l'état émotionnel et la diminution de la douleur et des troubles urinaires est plus rapide dans le groupe BAC. Ces résultats doivent nous faire réfléchir à notre thérapeutique actuelle et à la place des anti-androgènes.

Tableau 35 : Etudes analysant les effets de l'hormonothérapie sur la qualité de vie

Etude	Nombre de patients	Suivi médian	Echelles de qualité de vie	Domaines altérés par l'hormonothérapie
notre étude	RCMI : 55	18 mois	QLQ-C30 QLQ-PR25	dyspnée, insomnie symptômes liés au traitement, fonctions sexuelles
études rétrospectives				
Smith et al ³⁶	Chirurgie: 1254 RTE : 181 HT : 66 Cryoablation : 33 Surveillance: 116	1 an	SF36 UCLA-PCI	qualité de vie globale fonctions sexuelles
Wei et al ³⁷	Chirurgie: 896 Curiethérapie: 114 RC3D (55-80 Gy): 203 Contrôle : 142	2 ans	SF-36 FACT-G v4 FACT-P v4 UCLA-PCI AUA-SI	symptômes hormonaux
Gacci et al ¹¹⁷	Chirurgie ou RTE : 595	2 ans	UCLA-PCI	fonctions et troubles sexuels
études prospectives				
Lubeck et al ¹²³ CaPSURE	Chirurgie: 351 RTE : 75 HT: 167 Surveillance: 106	1 an	SF-36 UCLA-PCI	énergie fonctions et troubles urinaires et sexuels
Lips et al ⁴⁹	RC3D : dt HT RCMI : dt HT	6 mois	SF 36 QLQ-C30 QLQ-PR25	symptômes liés au traitement
Sanda et al ⁴⁶	Chirurgie: 561 (+ 41 sans préservation des bandelettes vasculo-nerveuses) RC3D ou RCMI: 202 (+90 : HT) Curiethérapie: 271 (+ 35 : RTE et /ou HT)	2 ans	SCA EPIC	fatigue, poids, dépression, gynécomatie, bouffées de chaleur fonctions sexuelles
Wakatsuki et al ¹¹⁵	Ions Carbone : 25 + HT : 125	1 an	FACT-G FACT-P UCLA-PCI	qualité de vie globale (bien-être physique et social/familial), FACT-P

CaPSURE = Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor

RTE = radiothérapie externe

HT = hormonothérapie

SCA = Service Satisfaction Scale for Cancer Care

Les conséquences de l'hormonothérapie, montrées dans des études plus anciennes sur l'hormonothérapie prolongée prescrite en monothérapie ¹²¹, apparaissent ici non négligeables quand l'hormonothérapie est prescrite en association à la radiothérapie même de courte durée. Sans remettre en cause l'indication d'une hormonothérapie adjuvante chez les patients présentant un cancer prostatique de haut risque, ces constatations doivent faire réfléchir quant au rapport bénéfice/risque de l'hormonothérapie dans les cancers de bon pronostic (hormonothérapie néo-adjuvante pour réduire le volume de la prostate avant radiothérapie) et de pronostic intermédiaire pour lesquels l'indication de l'hormonothérapie reste débattue.

5. CONCLUSION

La RCMI permet de délivrer une dose élevée à la prostate (76 Gy) tout en limitant la toxicité et en préservant la qualité de vie des patients qui retrouvent à 18 mois leur qualité de vie initiale. Ces résultats valident les contraintes dosimétriques de notre centre, sous réserve d'un suivi prolongé de nos patients, et offrent la possibilité de poursuivre l'escalade de dose. Le respect des contraintes dosimétriques conditionne directement la préservation de la qualité de vie des patients en terme de symptômes urinaires et digestifs, domaines de qualité de vie parfaitement corrélés à la toxicité évaluée par le médecin. L'association d'une hormonothérapie à la RCMI doit tenir compte de ses conséquences sur la qualité de vie notamment en terme de « symptômes liés au traitement » et d'altération de la fonction sexuelle : sans la remettre en cause dans les cancers prostatiques de mauvais pronostic, son rapport bénéfice/risque doit être pesé dans les formes de meilleur pronostic.

La RCMI peut être considérée comme un nouveau standard dans le traitement par radiothérapie des cancers de la prostate. Sa place aux côtés des autres options thérapeutiques doit faire l'objet d'études comparant la qualité de vie des patients en fonction du traitement choisi, la qualité de vie devant aujourd'hui faire partie intégrante des informations données au patient pour lui permettre de mieux appréhender son traitement. Ainsi, la place de la RCMI aux côtés de la chirurgie et de la curiethérapie dans la prise en charge des cancers de la prostate localisés de bon pronostic doit être évaluée en terme de qualité de vie, de même que sa place aux côtés de l'hormonothérapie et de la surveillance dans la prise en charge des patients âgés. Le QLQ-C30 et le QLQ-PR25 apparaissent là comme une méthode sensible et reproductible d'évaluation de la qualité de vie

L'amélioration des performances de la radiothérapie en terme d'augmentation de dose aux volumes cibles et de diminution de la dose aux tissus sains pour réduire la toxicité passe par le développement de nouvelles techniques telles la RCMI hypofractionnée, l'IGRT, la radiothérapie adaptative, la tomothérapie. Chaque nouvelle technique doit désormais faire l'objet d'une évaluation prospective précise et prolongée de la qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Thompson IM, Ankerst DP. Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer. *Cmaj* 2007;176:1853-1858.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280:969-974.
3. Laverdiere J, Gomez JL, Cusan L, *et al.* Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:247-252.
4. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, *et al.* 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;292:821-827.
5. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, *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* 2005;6:841-850.
6. Bolla M, Collette L, Blank L, *et al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-106.
7. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, *et al.* Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-3911.
8. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, *et al.* Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;294:1233-1239.
9. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, *et al.* Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005;92:488-498.
10. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, *et al.* Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-1996.
11. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, *et al.* The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1056-1065.
12. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, *et al.* 70 Gy versus (vs) 80 Gy Dose Escalation Getug 06 French Trial for Localized Prostate Cancer: Mature Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:S96-S97.
13. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, *et al.* Update of Dutch Multicenter Dose-Escalation Trial of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. Proceeding 142 of the 49th Annual ASTRO Meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.

14. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, *et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1097-1105.
15. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, *et al.* Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:695-701.
16. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, *et al.* Conventional vs. conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results of dosimetry and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:555-564.
17. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, *et al.* Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-272.
18. Chauvet B, Oozeer R, Bey P, *et al.* [Conformal radiotherapy of prostatic cancer: a general review]. *Cancer Radiother* 1999;3:393-406.
19. Ling CC, Burman C, Chui CS, *et al.* Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:721-730.
20. Damen EM, Brugmans MJ, van der Horst A, *et al.* Planning, computer optimization, and dosimetric verification of a segmented irradiation technique for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1183-1195.
21. De Meerleer GO, Vakaet LA, De Gersem WR, *et al.* Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:639-648.
22. Martinez AA, Yan D, Lockman D, *et al.* Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1226-1234.
23. Su AW, Milano, M.T. IMRT versus conventional whole pelvis radiotherapy for prostate cancer: planning comparison and analysis of acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Vol 63; 2005. pp. S312-S313.
24. D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, *et al.* Equivalent 5-year bNED in select prostate cancer patients managed with surgery or radiation therapy despite exclusion of the seminal vesicles from the CTV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:335-340.
25. Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, *et al.* Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 GY at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:988-993.
26. Luxton G, Hancock SL, Boyer AL. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:267-284.
27. Smit WG, Helle PA, van Putten WL, *et al.* Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:23-29.

28. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, *et al.* Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:935-939.
29. van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, *et al.* Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:534-543.
30. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, *et al.* Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:727-734.
31. Teh BS, Woo SY, Butler EB. Intensity modulated radiation therapy (IMRT): a new promising technology in radiation oncology. *Oncologist* 1999;4:433-442.
32. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, *et al.* High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.
33. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, *et al.* High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
34. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM, *et al.* Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: results from CaPSURE. *Urology* 1999;53:180-186.
35. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, *et al.* Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:2517-2526.
36. Smith DS, Carvalhal GF, Schneider K, *et al.* Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. *Cancer* 2000;88:1454-1463.
37. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, *et al.* Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:557-566.
38. Little DJ, Kuban DA, Levy LB, *et al.* Quality-of-life questionnaire results 2 and 3 years after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-escalation study. *Urology* 2003;62:707-713.
39. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, *et al.* Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2772-2780.
40. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, *et al.* Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-1367.
41. Frank SJ, Pisters LL, Davis J, *et al.* An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer. *J Urol* 2007;177:2151-2156; discussion 2156.
42. Mols F, Korlage IJ, Vingerhoets AJ, *et al.* Bowel, Urinary, and Sexual Problems Among Long-Term Prostate Cancer Survivors: A Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.

43. Litwin MS, Flanders SC, Pasta DJ, *et al.* Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE. *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. Urology* 1999;54:503-508.
44. Litwin MS, Sadetsky N, Pasta DJ, *et al.* Bowel function and bother after treatment for early stage prostate cancer: a longitudinal quality of life analysis from CaPSURE. *J Urol* 2004;172:515-519.
45. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, *et al.* Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer* 2005;116:291-296.
46. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, *et al.* Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-1261.
47. Ferrer M, Suarez JF, Guedea F, *et al.* Health-Related Quality of Life 2 Years After Treatment with Radical Prostatectomy, Prostate Brachytherapy, or External Beam Radiotherapy in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.
48. Namiki S, Ishidoya S, Tochigi T, *et al.* Health-related quality of life after intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer: comparison with conventional and conformal radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:224-230.
49. Lips I, Dehnad H, Kruger AB, *et al.* Health-related quality of life in patients with locally advanced prostate cancer after 76 Gy intensity-modulated radiotherapy vs. 70 Gy conformal radiotherapy in a prospective and longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:656-661.
50. Brabbins D, Armour E. Clinical validation of the William Beaumont Hospital rectal and bladder dose and volume constraint parameters used for 3-D conformal and IMRT prostate radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:252-253.
51. Chauvet I, Gaboriaud G, Pontvert D, *et al.* [Constraints and dosage for prostate cancer patients treated with conformal radiotherapy and intensity modulated radiation therapy]. *Cancer Radiother* 2004;8:337-351.
52. Barbiere J, Chan MF, Mechalakos J, *et al.* A parameter optimization algorithm for intensity-modulated radiotherapy prostate treatment planning. *J Appl Clin Med Phys* 2002;3:227-234.
53. Hunt MA, Hsiung CY, Spirou SV, *et al.* Evaluation of concave dose distributions created using an inverse planning system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:953-962.
54. Reinstein LE, Wang XH, Burman CM, *et al.* A feasibility study of automated inverse treatment planning for cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:207-214.
55. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, *et al.* Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *Jama* 1997;277:1445-1451.
56. ICRU. ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements. 1993.
57. ICRU. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50). Bethesda, MD. 1999.

58. Gregoire V, Mackie TR. ICRU-IMRT draft set of recommendations for recording and reporting: supplement to ICRU-50 and ICRU-62.
59. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, *et al.* Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
60. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, *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* 2005;61:1285-1290.
61. Nichol A, Chung P, Lockwood G, *et al.* A phase II study of localized prostate cancer treated to 75.6 Gy with 3D conformal radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;76:11-17.
62. Guren MG, Dueland S, Skovlund E, *et al.* Quality of life during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:587-594.
63. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, *et al.* Reduction of small and large bowel irradiation using an optimized intensity-modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:649-656.
64. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, *et al.* Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1019-1034.
65. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, *et al.* Intensity-Modulated Radiotherapy as Primary Therapy for Prostate Cancer: Report on Acute Toxicity After Dose Escalation with Simultaneous Integrated Boost to Intraprostatic Lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.
66. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J, *et al.* [Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA-LENT scale]. *Cancer Radiother* 1997;1:622-668.
67. Emami B, Lyman J, Brown A, *et al.* Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
68. Rubin P, Constine LS, 3rd, Fajardo LF, *et al.* EORTC Late Effects Working Group. Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol* 1995;35:9-10.
69. LENT SOMA tables. *Radiother Oncol* 1995;35:17-60.
70. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1049-1091.
71. Trotti A. The evolution and application of toxicity criteria. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:1-3.
72. Trotti A, Colevas AD, Setser A, *et al.* CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176-181.
73. Storey MR, Pollack A, Zagars G, *et al.* Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:635-642.
74. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, *et al.* Late toxicity in the GETUG 06 randomized trial comparing 70 Gy and 80 Gy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S319.

75. Mohan DS, Kupelian PA, Willoughby TR. Short-course intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer with daily transabdominal ultrasound localization of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:575-580.
76. Skala M, Rosewall T, Dawson L, *et al.* Patient-assessed late toxicity rates and principal component analysis after image-guided radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:690-698.
77. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, *et al.* Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:330-337.
78. Lips IM, Dehnad H, van Gils CH, *et al.* High-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer using daily fiducial marker-based position verification: acute and late toxicity in 331 patients. *Radiat Oncol* 2008;3:15.
79. Pinkawa M, Fishedick K, Asadpour B, *et al.* Low-grade toxicity after conformal radiation therapy for prostate cancer--impact of bladder volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:835-841.
80. Zapatero A, Garcia-Vicente F, Sevillano D, *et al.* Is Hormone Therapy a Protective Factor for Late Hematuria After High-Dose Radiotherapy in Prostate Cancer? *Urology* 2008.
81. Alcantara P, Schultheiss TE. Dose-Volume determinants of late genitourinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. Proceeding of the 47th Annual ASTRO Meeting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;63:S294.
82. Choo R, Do V, Herschorn S, *et al.* Urodynamic changes at 18 months post-therapy in patients treated with external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:290-296.
83. Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, *et al.* Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1072-1082.
84. Kupelian P, T.R. W. Short course intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2,5 Gy par fraction) versus 3D-conformal radiotherapy (78 Gy at 2,0 Gy per fraction) for the treatment of localized prostate cancer; comparable toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:250.
85. Pontvert D, Gaboriaud G, Flam T, *et al.* [Conformal radiotherapy to 76Gy in localized prostate cancer. Therapeutic modalities and preliminary results]. *Cancer Radiother* 2008;12:78-87.
86. Huang EH, Pollack A, Levy L, *et al.* Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1314-1321.
87. O'Brien PC, Hamilton CS, Denham JW, *et al.* Spontaneous improvement in late rectal mucosal changes after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:75-80.
88. Tucker SL, Dong L, Cheung R, *et al.* Comparison of rectal dose-wall histogram versus dose-volume histogram for modeling the incidence of late rectal bleeding after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1589-1601.

89. Miralbell R, Taussky D, Rinaldi O, *et al.* Influence of rectal volume changes during radiotherapy for prostate cancer: a predictive model for mild-to-moderate late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1280-1284.
90. Hoogeman MS, van Herk M, de Bois J, *et al.* Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74:177-185.
91. Stroom JC, Koper PC, Korevaar GA, *et al.* Internal organ motion in prostate cancer patients treated in prone and supine treatment position. *Radiother Oncol* 1999;51:237-248.
92. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, *et al.* Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:685-698.
93. de Crevoisier R, Melancon AD, Kuban DA, *et al.* Changes in the pelvic anatomy after an IMRT treatment fraction of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1529-1536.
94. Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, *et al.* Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:953-962.
95. Zapatero A, Garcia-Vicente F, Modolell I, *et al.* Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: dose-volume effect. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1343-1351.
96. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Hart GA, *et al.* Gastrointestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1011-1018.
97. Shahar KH, McGary JE, Mai WY, *et al.* Retrospective analysis of late rectal bleeding in prostate cancer patients treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:S459.
98. Cosset JM. [Does one have a sexual life after prostate cancer treatment?]. *Cancer Radiother* 2002;6:183-187.
99. al-Abany M, Steineck G, Agren Cronqvist AK, *et al.* Improving the preservation of erectile function after external beam radiation therapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57:201-206.
100. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, *et al.* Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;57:955-959.
101. Mantz CA, Song P, Farhangi E, *et al.* Potency probability following conformal megavoltage radiotherapy using conventional doses for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:551-557.
102. Bastasch MD, Teh BS, Mai WY, *et al.* Post-nerve-sparing prostatectomy, dose-escalated intensity-modulated radiotherapy: effect on erectile function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:101-106.
103. Sethi A, Mohideen N, Leybovich L, *et al.* Role of IMRT in reducing penile doses in dose escalation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:970-978.

104. Sanchez-Ortiz RF, Broderick GA, Rovner ES, *et al.* Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer. *Int J Impot Res* 2000;12 Suppl 3:S18-24.
105. Litwin MS, Hays RD, Fink A, *et al.* Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *Jama* 1995;273:129-135.
106. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-376.
107. Borghede G, Sullivan M. Measurement of quality of life in localized prostatic cancer patients treated with radiotherapy. Development of a prostate cancer-specific module supplementing the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 1996;5:212-222.
108. Esper P, Mo F, Chodak G, *et al.* Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology* 1997;50:920-928.
109. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, *et al.* Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000;56:899-905.
110. Litwin MS, Hays RD, Fink A, *et al.* The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care* 1998;36:1002-1012.
111. Namiki S, Takegami M, Kakehi Y, *et al.* Analysis linking UCLA PCI with Expanded Prostate Cancer Index Composite: an evaluation of health related quality of life in Japanese men with localized prostate cancer. *J Urol* 2007;178:473-477; discussion 477.
112. Fukuhara S, Ware JE, Jr., Kosinski M, *et al.* Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1045-1053.
113. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, *et al.* Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:51-59.
114. Litwin MS. Health related quality of life in older men without prostate cancer. *J Urol* 1999;161:1180-1184.
115. Wakatsuki M, Tsuji H, Ishikawa H, *et al.* Quality of Life in Men Treated with Carbon Ion Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008.
116. Johnstone PA, Gray C, Powell CR. Quality of life in T1-3N0 prostate cancer patients treated with radiation therapy with minimum 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:833-838.
117. Gacci M, Lapini A, Serni S, *et al.* Predictors of quality of life after radical treatment for prostate cancer. *Urol Int* 2008;80:231-236.
118. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163:1743-1746.
119. Prezioso D, Bartoletti R, Cecchi M, *et al.* Quality of life evaluation by the EORTC QLQ-C30 questionnaire in patients treated with hormonal treatment in Italy. A QuABIOS group study. *Arch Ital Urol Androl* 2007;79:99-103.

120. Iversen P. Quality of life issues relating to endocrine treatment options. *Eur Urol* 1999;36 Suppl 2:20-26.
121. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, *et al.* Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3750-3757.
122. Arai Y, Akaza H, Deguchi T, *et al.* Evaluation of quality of life in patients with previously untreated advanced prostate cancer receiving maximum androgen blockade therapy or LHRHa monotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008.
123. Lubeck DP, Grossfeld GD, Carroll PR. The effect of androgen deprivation therapy on health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58:94-100.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFU :	Association Française d’Urologie
GETUG :	Groupe d’Etude des Tumeurs Uro-Génitales
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
RTOG :	Radiation Therapy Oncology Group
ICRU :	International Commission on Radiation Units and Measurements
TNM UICC:	Tumor Node Metastasis / Union Internationale Contre le Cancer
RCMI :	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d’Intensité
RC3D :	Radiothérapie Conformationnelle TriDimensionnelle
IGRT :	Image-Guided Radiation Therapy
HDV :	Histogrammes dose-volume
TCP :	Tumor Control Probability
NTCP :	Normal Tissue Complication Probability
TPS :	Treatment Planning System
PSA :	Prostate Specific Antigen
RTUP :	Résection Trans-Urétrale de Prostate
IPSS :	International Prostate Score Symptom
AUASI:	American Urological Association Symptom Index
CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
QLQ - C30 :	Quality of Life Questionnaire, module général
QLQ - PR25:	Quality of Life Questionnaire, module spécifique à la prostate
SF-36 :	RAND (Research ANd Development) 36-Item Health Survey ou Medical Outcome Study 36 – Item Short Form
FACT-G :	Functional Assessment Of Cancer Therapy - G (General)
FACT-P:	Functional Assessment Of Cancer Therapy - P (Prostate specific)
UCLA-PCI :	University of California – Los Angeles Prostate Cancer Index
EPIC:	Expanded Prostate cancer Index Composite

ANNEXES

Annexe 1 : Extraits de la classification CTCAE version 3.0

Retentissement général	Perte de poids	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Asthénie	>5 et ≤10 % du poids basal pas de nécessité d'intervention Peu importante	>10 et ≤20 % du poids basal nécessaire des apports nutritionnels Modérée ou gênant certaines activités courantes	> 20 % du poids basal nutrition par sonde ou perfusion Sévère, gênant les activités courantes	Handicap	
Vessie - urètre	Dysurie	Symptomatique, ne justifiant pas de traitement médical	Justifiant le recours aux antispasmodiques	Justifiant le recours aux opiacés ou à des antalgiques IV	Justifiant un geste chirurgical	Décès
	Pollakiurie	Augmentation du nombre de mictions diurnes ou nocturnes jusqu'à 2 x la normale, énurésie	Augmentation du nombre des mictions diurnes ou nocturnes > 2 x, mais fréquence < 1 miction/h	Fréquence des mictions > 1/heure, impériosité, pose d'une sonde urinaire		
	Incontinence urinaire	Occasionnelle, à l'effort (toux, éternuement), ne justifiant pas de protection	Sportivité ou justifiant des protections	Gênant la vie quotidienne ou justifiant une intervention peu importante (pince, injection de collagène, ...)	Justifiant un geste chirurgical (cystostomie, dérivation permanente, sphincter artificiel)	Décès
	Rétention urinaire	Retard à la miction ou diminution de la puissance du jet sans reliquat significatif	Justifiant un traitement médical	Justifiant un cathétérisme pluriquotidien ou une intervention chirurgicale (dont RTU ou cathéter sus-pubien)	Risque vital ou insuffisance rénale ou rupture vésicale ou chirurgie comportant la résection d'un organe	Décès
	Hématurie	Microscopique ou modérée, ne justifiant pas de traitement	Justifiant un traitement médical ou des irrigations vésicales	Justifiant une transfusion ou un geste endoscopique ou chirurgical	Faisant courir un risque vital ou justifiant une intervention chirurgicale majeure en urgence	Décès
	Infection urinaire	Asymptomatique	Justifiant des antiseptiques urinaux ou une antibiothérapie orale	Justifiant une antibiothérapie IV	Risque vital	Décès
	Autre toxicité	Peu importante	Modérée	Sévère	Handicapante ou faisant courir un risque vital	Décès

Rectum – anus	Diarrhée	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
		Augmentation < 4 selles par jour par rapport à la fréquence habituelle	Augmentation de 4 à 6 selles par jour par rapport à la fréquence habituelle ou nécessitant une hydratation IV pendant moins de 24 heures, ne gênant pas les activités courantes	Augmentation > 6 selles par jour par rapport à la fréquence habituelle ou nécessitant une hydratation IV pendant plus de 24 heures ou une hospitalisation	Risque vital	Décès
	Flatulences	Peu importantes	modérées		Colostomie permanente	Décès
	Incontinence anale	Protections occasionnelles	Protections quotidiennes	Génant la vie quotidienne ou nécessitant un geste chirurgical		Décès
	Rectite	Inconfort ne justifiant pas de traitement	Symptômes ne gênant pas la vie quotidienne mais justifiant un traitement médical	Symptômes gênant la vie quotidienne ou justifiant un geste chirurgical	Risque vital (perforation, ...)	Décès
Rectum – anus	Rectorragie	Moderée, ne justifiant pas de traitement autre qu'une supplémentation en fer	Justifiant un traitement médical	Justifiant une transfusion ou un geste endoscopique ou chirurgical	Faisant courir un risque vital ou justifiant une intervention chirurgicale majeure	Décès
	Hémorroïdes	Asymptomatiques	Symptomatiques, justifiant un traitement médical	Génant la vie quotidienne ou nécessitant un geste chirurgical	Risque vital	Décès
	Autre toxicité	Peu importantes	Moderée	Sévère	Handicapante ou faisant courir un risque vital	Décès
Autres Toxicités	Gynécomastie	Peu importante	Marquée ou douloureuse	Nécessitant une intervention chirurgicale		
	Bouffées de chaleur	Peu importantes	Moderées	Génant les activités courantes		
	Cedème (membres, pubis)	Augmentation de circonférence de 5 à 10 % ou œdème visible seulement lors d'un examen attentif	Augmentation de circonférence de 10 à 30 % ou œdème évident dès l'inspection	Lymphorhée ou augmentation de circonférence > 30 % ou œdème déformant grossièrement l'aspect habituel ou gênant avec les activités courantes	Handicap ou nécessitant une amputation ou dégénérescence maligne	Décès

Autres Toxicités (suite)	Grade				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Lymphocytose	Asymptomatique	Justifiant un traitement médical	Justifiant un geste chirurgical ou de radiologie interventionnelle	Décès
	Ostéonécrose	Asymptomatique	Symptomatique mais ne gênant pas les activités courantes, pouvant justifier un geste chirurgical mineur	Handicap	Décès
	Autre toxicité	Peu importante	Modérée	Sévère	Handicapante ou faisant courir un risque vital
					Décès

Fonctions sexuelles	Grade				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Dysfonction érectile	Ne justifiant pas de traitement médical	Justifiant un traitement médical	Traitement médical inefficace, pose d'une prothèse pénienne	
	Trouble de l'éjaculation	Diminution de l'éjaculation	Anéjaculation ou éjaculation rétrograde		
	Libido	Perte d'intérêt sans retentissement sur la relation, ne nécessitant pas de prise en charge	Perte d'intérêt avec retentissement sur la relation, nécessitant une prise en charge		
	Orgasme	Diminution transitoire	Diminution justifiant une prise en charge	Absence d'orgasme malgré prise en charge	

Biologie hépatique	Grade				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Phosphatases alcalines	Augmentation < 2,5 x LSN	Augmentation comprise entre 2,5 et 5 x LSN	Augmentation comprise entre 5 et 20 x LSN	Décès
	ALAT - SGPT	Augmentation < 2,5 x LSN	Augmentation comprise entre 2,5 et 5 x LSN	Augmentation comprise entre 5 et 20 x LSN	Décès
	ASAT - SGOT	Augmentation < 2,5 x LSN	Augmentation comprise entre 2,5 et 5 x LSN	Augmentation comprise entre 5 et 20 x LSN	Décès
	Bilirubine	Augmentation < 2,5 x LSN	Augmentation comprise entre 2,5 et 5 x LSN	Augmentation comprise entre 5 et 20 x LSN	Décès

Annexe 2 : EORTC QLQ – C30

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomé ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipée ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatiguée ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous sentie tendue ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes vous sentie irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes vous sentie déprimée ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans votre vie FAMILIALE ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gênée dans vos activités SOCIALES (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

POUR LES QUESTIONS SUIVANTES, VEUILLEZ REPONDRE EN ENTOURANT LE CHIFFRE ENTRE 1 ET 7 QUI S'APPLIQUE LE MIEUX A VOTRE SITUATION.

29. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre ETAT PHYSIQUE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre QUALITE DE VIE au cours de la semaine passée ?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

Annexe 3 : EORTC QLQ - PR25



Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée...	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous dû uriner fréquemment pendant la journée ?	1	2	3	4
32. Avez-vous dû uriner fréquemment pendant la nuit ?	1	2	3	4
33. Lorsque vous avez eu envie d'uriner, avez-vous dû vous précipiter aux toilettes ?	1	2	3	4
34. Avez-vous manqué de sommeil parce que vous deviez vous lever fréquemment la nuit pour uriner ?	1	2	3	4
35. Est-ce que sortir de chez vous a été un problème parce que vous deviez vous trouver à proximité de toilettes ?	1	2	3	4
36. Avez-vous laissé échapper de l'urine sans le vouloir ?	1	2	3	4
37. Avez-vous eu mal en urinant ?	1	2	3	4
38. Répondez à cette question uniquement si vous portez une protection pour l'incontinence ou un autre système recueillant l'urine. Le fait de porter une protection ou un autre système recueillant l'urine a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
39. Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes urinaires ?	1	2	3	4
40. Avez-vous été limité dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes intestinaux ?	1	2	3	4
41. Avez-vous laissé échapper des selles sans le vouloir ?	1	2	3	4
42. Avez-vous eu du sang dans vos selles ?	1	2	3	4
43. Vous êtes-vous senti ballonné ?	1	2	3	4
44. Avez-vous eu des bouffées de chaleur ?	1	2	3	4
45. Avez-vous eu la poitrine ou les mamelons douloureux ou gonflés ?	1	2	3	4
46. Avez-vous eu les jambes ou les chevilles gonflées ?	1	2	3	4

Au cours des 4 dernières semaines...

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
47. Perdre du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
48. Prendre du poids a-t-il été un problème pour vous ?	1	2	3	4
49. Vous êtes-vous senti moins homme du fait de votre maladie ou de votre traitement ?	1	2	3	4
50. Vous êtes-vous intéressé à la sexualité ?	1	2	3	4
51. Avez-vous eu une activité sexuelle (avec ou sans rapport) ?	1	2	3	4

**REPONDEZ AUX QUATRE QUESTIONS SUIVANTES UNIQUEMENT SI VOUS
AVEZ EU UNE ACTIVITE SEXUELLE AU COURS DES 4 DERNIERES
SEMAINES :**

52. L'activité sexuelle vous a-t-elle procuré du plaisir ?	1	2	3	4
53. Avez-vous eu des difficultés à avoir une érection ou à rester en érection ?	1	2	3	4
54. Avez-vous eu des problèmes d'éjaculation (par exemple: "éjaculation sans émission de sperme") ?	1	2	3	4
55. Vous êtes-vous senti mal à l'aise à l'idée d'avoir des relations intimes avec quelqu'un ou lorsque vous avez eu des relations intimes avec quelqu'un ?	1	2	3	4

Titre de thèse : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité du cancer de la prostate : analyse dosimétrique et suivi prospectif de toxicité et de qualité de vie.

RESUME

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) de prostate facilite l'escalade de dose dont le bénéfice sur la survie sans rechute est démontré. Elle suppose une validation des contraintes dosimétriques dans chaque centre pour prévenir les effets secondaires. Son retentissement sur la qualité de vie des patients reste à préciser. Dans l'optique de valider la technique de RCMI au Centre René Gauducheau, nous avons suivi de façon prospective pendant 18 mois 55 patients porteurs d'un adénocarcinome prostatique localisé traités par RCMI à 76 Gy de février à décembre 2006. La toxicité était évaluée selon l'échelle CTCAE v3.0 : respectivement 38% et 13% des patients présentaient une toxicité urinaire et digestive aiguë de grade 2, 2% et 0% de grade 3 ; à 18 mois, respectivement 15% et 11% des patients présentaient une toxicité urinaire et digestive de grade 2, aucune toxicité de grade 3 n'était décrite. La qualité de vie était évaluée par les questionnaires de l'EORTC général (QLQ-C30) et spécifique à la prostate (QLQ-PR25) remplis par le patient avant puis 2, 6 et 18 mois après la RCMI : à 18 mois, les patients retrouvaient leur qualité de vie initiale. La RCMI permet donc de délivrer une dose élevée à la prostate tout en limitant la toxicité et en préservant la qualité de vie des patients. Ces résultats valident les contraintes dosimétriques de notre centre, sous réserve d'un suivi prolongé de nos patients. Le respect de ces contraintes dosimétriques conditionne directement la préservation de la qualité de vie des patients en terme de symptômes urinaires et digestifs. L'association d'une hormonothérapie à la RCMI doit tenir compte de ses conséquences sur la qualité de vie.

MOTS-CLES

Adénocarcinome localisé de la prostate – Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité – Toxicité – Qualité de vie – Facteurs prédictifs