

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1582

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

François COMPAGNON

Interne des Hôpitaux

Le 04 octobre 2016

**Cancer de la prostate : estimation de la dose biologique
efficace délivrée à la cible et aux organes critiques par une
association de radiothérapie externe et curiethérapie
interstitielle par grains d'iode 125**

Directeur de thèse : Dr Jean-Marc BACHAUD

JURY

Madame le Professeur Elizabeth MOYAL
Monsieur le Professeur Bernard MALAVAUD
Monsieur le Professeur Michel SOULIE
Monsieur le Docteur Jean-Marc BACHAUD
Monsieur le Docteur Pierre GRAFF
Madame le Docteur Eliane GRAULIERES

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant
Invitée



UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1582

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

François COMPAGNON

Interne des Hôpitaux

Le 04 octobre 2016

**Cancer de la prostate : estimation de la dose biologique
efficace délivrée à la cible et aux organes critiques par une
association de radiothérapie externe et curiethérapie
interstitielle par grains d'iode 125**

Directeur de thèse : Dr Jean-Marc BACHAUD

JURY

Madame le Professeur Elizabeth MOYAL
Monsieur le Professeur Bernard MALAVAUD
Monsieur le Professeur Michel SOULIE
Monsieur le Docteur Jean-Marc BACHAUD
Monsieur le Docteur Pierre GRAFF
Madame le Docteur Eliane GRAULIERES

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant
Invitée



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FORTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÔWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E)	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elle (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr VIDAL Marc
Pr STILLMUNKES André
Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Blophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Blophysique	Mme EVRAD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Blophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Blophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emille	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Blophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

A notre présidente du Jury,

Madame le Professeur Elizabeth MOYAL

Professeur des Universités

Praticien hospitalier et de centre

Oncologie spécialité radiothérapie

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir supervisés durant notre internat dans votre service.

Nous vous remercions pour l'excellence scientifique que vous nous avez transmise semestre après semestre.

Veillez trouver toute l'expression de notre gratitude et de notre respect.

A notre Jury,

Monsieur le Professeur Bernard MALAVAUD

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Urologie

Nous sommes très heureux que vous ayez accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions pour toutes les explications éclairées dont vous nous avez gratifiés au cours des RCP d'urologie.

Nous sommes honorés par la présence d'une personne de votre qualité dans ce jury.

Monsieur le Professeur Michel SOULIE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Urologie

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Nous sommes conscients de l'honneur que vous nous faites en apportant une expertise de grande qualité dans ce jury.

Monsieur le Docteur Jean-Marc BACHAUD

Praticien de centre

Oncologie Radiothérapie

Vous nous avez fait le plaisir et l'honneur de diriger ce travail de thèse.

Nous sommes particulièrement admiratifs de l'impressionnante étendue de vos connaissances fondamentales et pratiques, ainsi que de vos qualités de pédagogue reconnues par tous les internes. L'esprit de compagnonnage ne vous a jamais quitté tout au long de votre carrière. L'excellence de votre médecine ainsi que votre bonne humeur manqueront à tous lors de votre départ en retraite.

Monsieur le Docteur Pierre GRAFF

Praticien de centre

Oncologie Radiothérapie

Nous sommes honorés de vous compter au sein de notre jury de thèse.

Votre pragmatisme scientifique et vos judicieux conseils ont été essentiels dans l'élaboration de ce travail de thèse. Nous avons énormément appris à votre contact. Votre savoir-faire en urologie comme en ORL est un exemple pour tous les internes du service.

Madame le Docteur Eliane GRAULIERES

Physicienne médicale

Radiothérapie

Nous sommes particulièrement ravis de vous compter au sein de notre jury de thèse.

Votre connaissance approfondie du sujet, votre disponibilité et votre esprit de camaraderie forcent le respect. Vos capacités d'encadrement et de pédagogie sont remarquables.

***A ma femme, Amandine :** Merci pour ta présence et ton soutien sans faille depuis ces nombreuses années. Ensemble, nous avons su mener à bien de nombreux projets professionnels et familiaux sans encombre. Ils nous en restent encore beaucoup à accomplir, et je sais que tout se passera bien puisque tu es à mes côtés.*

***A mon fils Antoine :** Il faut être parent pour comprendre la fierté que tu me procures. Tu donnes tout simplement un sens à ma vie.*

***A mes parents :** Je n'arriverai jamais à vous remercier suffisamment pour le soutien que vous m'avez toujours, et que vous continuez, à m'apporter. Vous êtes un exemple d'intégrité et de bienveillance.*

***A mes frères :** Même séparés par des milliers de kilomètres, nous avons su rester proches et complices. Notre complicité permanente est une source de réconfort à chaque instant.*

***A mes beaux-parents :** Merci de m'avoir accueilli au sein de votre famille. Votre hospitalité et votre gentillesse sont remarquables. Vous êtes des grands-parents patients et attentionnés.*

***A tout le reste de ma famille et de mes amis que je ne vois pas assez souvent :** Merci à vous pour tous les moments que nous avons partagés.*

***A Pauline Hinault :** Merci pour ta précieuse collaboration et le temps passé à travailler conjointement avec moi sur ce travail.*

***A Thomas Brun :** Merci pour ton aide précieuse et ton esprit de camaraderie.*

A toute la radiothérapie et l'oncologie toulousaine et ruthénoise :

Mes co-internes et/ou CCU-AH : Anne, Sabrina, Caroline, Anouchka, Cécile, François, Anne-Pascale, Nadia, Jonathan, Sarah, Nouritza, Romain, Elvire, Anne, Charlotte, Vincent, Victor, Marion, Amélie, Laetitia, Jacques, Vincent.

Mes chefs de radiothérapie : Michel Rives, Anne Laprie, Martine Delannes, Isabelle David, Elizabeth Moyal, Jean-Marc Bachaud, Pierre Graff, Carole Massabeau, Françoise Izar.

Et toute l'équipe de physique, les dosimétristes, les manipulateurs, les infirmières et les secrétaires.

Mes chefs d'oncologie médicale : Rosine Guimbaud, Marion Deslandres, Pascale Rivera, Laurent Mosser, Guillermo Reyes, Lydia Tolou, Christine Chevreau, Nathalie Caunes, Loic Mourey, Jean-Pierre Delord, Laurence Gladiëff, Florence Dalenc, Henri Roche, Marion Montastruc.

A la radiologie ruthénoise et la médecine nucléaire Toulousaine :

Murielle Cholot, Catherine Lievrouw, Erwan Gabiache, Slimane Zerdoud, Frédéric Courbon, Cyril Normand, Lawrence Dierickx

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	14
I/ INTRODUCTION	15
II/ GENERALITES	
1) Escalade de dose et radiothérapie externe	17
1-1) Escalade de dose et toxicité.....	18
1-2) Escalade de dose et radiothérapie adaptative.....	19
1-2-1) Gestion habituelle de l'incertitude de positionnement.....	19
1-2-2) Utilisation clinique de la radiothérapie adaptative guidée par contrôle « Off- line » et « on-line » de l'image.....	21
1-2-3) Utilisation des CBCT et calcul de la dose délivrée.....	22
2) Escalade de dose et curiethérapie	23
2-1) Curieithérapie en bas débit ou haut débit de dose.....	23
2-2) Résultats cliniques de l'association Radiothérapie externe + Curieithérapie interstitielle	27
2-3) Chronologie de l'association Curieithérapie – Radiothérapie externe.	30
III/ MATERIELS ET METHODES	
1) Design de l'étude.....	32
2) Population.....	33
3) Modalités du traitement.....	34
3-1) La curieithérapie.....	34
3-1-1) Technique.....	34
3-1-2) Planimétrie.....	36
3-2) Scanner de planification à J30.....	36
3-3) La radiothérapie externe.....	37
4) Recalage déformable.....	38
5) Dose biologique efficace.....	43
6) Statistiques.....	44

IV/ RESULTATS

1) Déformation élastique.....	45
2) Radiothérapie externe.....	46
3) Curiethérapie.....	53
4) Cumul de la dose biologique efficace.....	56
5) Toxicité aigüe.....	59
6) Résultats carcinologiques.....	60

V/ DISCUSSION.....	61
---------------------------	-----------

VI/ CONCLUSION.....	66
----------------------------	-----------

VII/ BIBLIOGRAPHIE.....	67
--------------------------------	-----------

Liste des abréviations

ASCO : American society of clinical oncology

CBCT : Cone Beam computed tomography

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique

CT : computed tomography

CTV : clinical target volume

GEC-ESTRO : Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy & Oncology

GETUG : Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales

HDR : High dose rate

HDV : Histogramme dose-volume

ICRU : International

IPSS : International prostate standardised score

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LDR : Low dose rate

PSA : Prostate specific antigene

PTV : Planning target volume

RC3D : Radiothérapie conformationnelle en trois dimensions

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RTE : Radiothérapie externe

VMAT : Volumetric modulated arc therapy

I/ INTRODUCTION

L'association d'une radiothérapie pelvienne et d'un complément de dose (*boost*) en curiethérapie est une technique émergente et prometteuse dans les cancers de la prostate de risque intermédiaire ou haut. La radiothérapie externe conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) permet de traiter l'ensemble des aires de drainages lymphatiques et les régions péri-prostatiques avec une étroite conformité. Le *boost* réalisé en curiethérapie interstitielle permet, quant à lui, d'escalader la dose sur le volume prostatique en garantissant une épargne des organes à risque optimale grâce au fort gradient de dose propre à la curiethérapie.

L'utilisation de cette technique d'irradiation de haute précision, ultra conformée et à forts gradients de dose nécessite au quotidien de s'assurer de l'exactitude de la forme et de la position des différents volumes à traiter ou à épargner.

Le repositionnement exact du patient sur la table de traitement n'est pas suffisant car il ne tient pas compte des variations anatomiques internes (état de réplétion vésicale et rectale principalement). Ainsi l'utilisation d'une imagerie embarquée sur les accélérateurs de type imagerie portale ou KV n'est pas suffisante pour garantir l'exactitude du plan de traitement car elle ne permet qu'un recalage osseux (en l'absence de fiduciels prostatiques). Le développement de la tomographie conique (ou *cone beam computed tomography* CBCT) a permis d'améliorer le contrôle au pupitre en permettant de visualiser les tissus mous et donc de voir les différents organes d'intérêt dans les trois plans de l'espace.

En routine clinique, en 2016, il est possible de visualiser, avant chaque fraction, les variations anatomiques par rapport au scanner de planification des différents organes d'intérêt (principalement le volume prostatique, le rectum et la vessie). Ainsi, il est aisé de réaliser un recalage rigide (automatisé et/ou manuel) du CBCT acquis vers le scanner de planification, permettant ainsi de replacer les volumes d'intérêt à leur localisation attendue par translations voire rotations de la table de traitement (selon les degrés de liberté dont elle dispose) avant de délivrer la fraction.

Toutefois, un recalage rigide permet uniquement le déplacement des volumes mais ne tient pas compte de leur déformation.

Ainsi, il n'est pas possible à l'heure actuelle, de réaliser un recalage élastique au pupitre des accélérateurs, en temps réel, qui permettrait au minimum de rapporter la dose réellement

délivrée en chaque point des différents volumes qui se déforment à chaque fraction et au maximum de générer un plan de traitement adapté à la réalité anatomique de l'instant.

Ce concept de radiothérapie adaptative n'en est qu'à ses balbutiements. Même si le nombre de publications est en très forte augmentation, aucun mode opératoire n'a fait la preuve clinique du service rendu au patient ni ne fait consensus chez les radiothérapeutes. En outre, il n'existe pas à notre connaissance d'études ayant analysé l'impact des variations anatomiques de la prostate, du rectum et de la vessie sur la dose reçue par ces différents organes lors d'une curiethérapie interstitielle par implants permanents de grains d'iode 125. Du fait de la très forte dose délivrée au volume cible et du gradient très resserré autour des grains, il semble pertinent de penser que les variations des volumes vésicaux et rectaux peuvent avoir un impact important sur la dose qu'ils recevront pendant la curiethérapie.

Ainsi, l'objectif de notre étude est de mesurer la dose réellement reçue par la prostate, le rectum et la vessie au terme du traitement en cumulant la dose administrée à chaque fraction par la radiothérapie externe mais également par la curiethérapie, selon l'anatomie du moment. Cette dose calculée pourra être comparée à la dose attendue par la dosimétrie prévisionnelle afin d'apprécier au mieux les zones de sur-dosages et de sous-dosages.

A terme, une meilleure connaissance des doses précisément reçues pourrait permettre une attitude corrective grâce aux possibilités d'optimisation de la délivrance de la dose en radiothérapie externe avec modulation d'intensité.

II/ GENERALITES

1) Escalade de dose et radiothérapie externe

Depuis la fin des années 90, plusieurs essais non randomisés (1–4) ont suggéré qu'une radiothérapie externe avec escalade de dose pouvait améliorer les résultats carcinologiques des cancers localisés de la prostate avec une toxicité acceptable. Toutefois, la corrélation entre différents paramètres de survie tels que la survie sans récurrence biochimique, la survie spécifique et la survie globale n'avait pas été clairement démontrée dans des essais randomisés.

A partir de 2008, plusieurs essais randomisés ont montré qu'une dose plus importante était plus efficace pour traiter le cancer de prostate localisé. La dose prescrite passait ainsi de 60-70Gy à des niveaux de 74-80Gy. La méta-analyse de Viani et al (5), portant sur 2800 patients, a rapporté en 2009 les résultats à 5 ans de sept essais randomisés d'escalade de dose. Les auteurs concluaient à une diminution significative des rechutes biologiques avec l'escalade de dose quel que soit le groupe à risque des patients (faible, intermédiaire ou haut de D'Amico). Cependant, aucune différence significative n'a été démontrée au niveau de la survie spécifique et de la survie globale. La diminution des rechutes biologiques se faisait au prix d'une augmentation de la toxicité tardive gastro-intestinale de grade ≥ 2 . La toxicité urogénitale n'était, quant à elle, pas significativement différente.

Une nouvelle méta-analyse, publiée en 2015 par Hou et al (6), a remis à jour les données de survie liées à l'escalade de dose, arguant du fait qu'un suivi supérieur à 5 ans était nécessaire pour démontrer une différence de survie chez les patients porteurs de cancer localisés de la prostate. Ainsi, les auteurs ont analysé les données de six études randomisées concernant 2800 patients (7–13). Leurs conclusions étaient sensiblement les mêmes, à savoir que la radiothérapie avec escalade de dose faisait mieux que la radiothérapie à dose conventionnelle sur les rechutes biochimiques (24.7% versus 34%) avec ou sans déprivation androgénique mais sans traduction significative en terme de survie spécifique (91.6% versus 90.7%) ou globale à 10 ans (74.3% versus 73.4%). Par contre, ils décrivaient un peu plus de toxicité tardive de grade ≥ 2 avec l'escalade de dose au niveau gastro-intestinal (28% versus 18.6%) et uro-génital (22.6% versus 19.5%). On notera qu'aucun des patients de cette méta-analyse n'avaient été traité par RCMi ou par curiethérapie associée. Les marges autour du PTV étaient

de l'ordre de 1.5cm. Le contrôle du positionnement était soit non reporté soit de type imagerie portales ou clichés orthogonaux sans fiduciels. La préparation vésicale et rectale avant les séances n'était pas rapportée.

Ces différents travaux ont apporté la preuve qu'une augmentation de la dose délivrée permettait de guérir plus de patients porteurs de cancers localisés de la prostate, sans toutefois diminuer la mortalité associée. Ce résultat est obtenu au prix d'une augmentation de la toxicité tardive avec la radiothérapie conformationnelle 3D.

1-1) Escalade de dose et toxicité

Par la suite, plusieurs avancées médico-technologiques ont permis d'améliorer ce profil de tolérance.

Tout d'abord, la mobilité et les variations de forme et de volume de la vessie et du rectum sont une source importante de surdosage et de toxicité chronique (14). Une méthode simple et peu coûteuse a rapidement été adoptée dans la plupart des centres de radiothérapie. Il s'agit de réaliser une préparation rectale (par laxatif, suppositoire ou lavement) et vésicale (en buvant une quantité d'eau fixe) avant le scanner de centrage puis avant chaque séance de radiothérapie. En améliorant la reproductibilité des positions et des volumes du rectum et de la prostate, cette technique permet d'améliorer les histogrammes dose-volume (HDV) de ces organes, eux même prédictifs de la toxicité à long terme (15–20).

Ensuite, afin d'améliorer à la fois la conformité et l'homogénéité des champs de radiothérapie au volume cible (prostate +/- vésicules séminales +/- drainage pelvien), des améliorations ont été apportées aux techniques 3D à champs homogènes. Il s'agit de la RCMI.

Son principe de fonctionnement repose principalement sur la modulation de la fluence du faisceau et sur le mouvement des lames du collimateur pendant l'irradiation, afin d'obtenir l'hétérogénéité voulue pour éviter sur ou sous-dosages. Cela permet également de mieux conformer les isodoses à des volumes complexes (convexes ou concaves par exemple).

Plusieurs études ont pu démontrer la diminution attendue de la morbidité de la radiothérapie avec escalade de dose grâce à l'utilisation de la RCMI (1,21,22), la ramenant à des niveaux identiques à celle des techniques de RC3D sans escalade de dose.

Ainsi, la radiothérapie avec escalade de dose (76-80Gy) en RCMI avec imagerie de contrôle prostatique s'est imposée comme un traitement de référence du cancer localisé de prostate, quel que soit son risque dans la classification de D'Amico.

1-2) Escalade de dose et radiothérapie adaptative

La RCMI avec escalade de dose est utilisée en routine dans le traitement des adénocarcinomes de prostate car elle permet de traiter des volumes complexes avec une haute précision balistique. Toutefois, l'optimisation d'un plan de traitement en RCMI doit tenir compte des incertitudes de repositionnement du patient ainsi que des mouvements et de la déformation des volumes cibles et des organes à risque. Plusieurs études (23,24) ont montré des défauts de couverture des volumes cibles et une augmentation des rechutes chez les patients traités en RCMI et qui présentaient d'importantes variations morphologiques des organes à risques en cours de radiothérapie.

Pour compenser les incertitudes de positionnement du patient et des organes internes, il est habituel de créer une marge importante autour du volume cible afin de ne pas le sous-traiter, ce qui, de facto, diminue la tolérance du traitement et limite la dose prescrite.

Le concept de « radiothérapie adaptative » a été introduit afin de conformer les marges de sécurité autour du volume cible, en mesurant de façon individuelle les variations anatomiques et leur effets au cours du traitement.

1-2-1) Gestion habituelle de l'incertitude de positionnement

Une des principales sources d'incertitude de position des volumes cibles réside dans les variations quotidiennes de repositionnement du patient sous l'accélérateur. Pendant longtemps, certaines équipes se contentaient d'évaluer les clichés portaux de façon hebdomadaire, ce qui n'est pas suffisant (25). L'utilisation de moyens de contention est également largement répandue dans le but d'améliorer la reproductibilité du repositionnement quotidien des patients, avec des résultats variables selon les études (26,27).

Pour s'adapter aux incertitudes de repositionnement du patient, il est habituel d'ajouter une première marge de sécurité (le *set-up margin*) autour du CTV (Clinical Target Volume) lors de l'établissement du plan de traitement. Ces marges sont calculées sur la base des variations observées au sein d'une population de patients comparables (28,29). De ce fait, il n'est pas

possible d'adapter les *set-up margins* aux données individuelles qui sont recueillies par l'imagerie embarquée sur l'accélérateur.

L'autre source principale d'incertitude de positionnement au cours du traitement du cancer de la prostate réside dans les variations de position, forme et volume des organes internes. Les mouvements inter et intra-fraction de la prostate et des vésicules séminales sont habituellement compensés par l'addition d'une deuxième marge autour du CTV (*internal target volume* ou ITV) sur le plan de traitement. La marge adéquate autour du CTV pour établir l'ITV fait encore débat. Plusieurs auteurs recommandent des marges d'environ 10mm dans le sens antéro-postérieur pour couvrir le volume cible avec 95% de probabilité (30). Pour d'autres, des marges supérieures à 10mm semblent requises (31). Dearnaley et al ont publié les résultats d'un essai randomisé (32) avec un bras de traitement à dose conventionnelle et un bras avec escalade de dose, avec des marges de 10 ou 15 mm autour du CTV dans les deux groupes. Leurs données montraient un taux de contrôle tumoral équivalent avec les deux marges suggérant que 10mm suffisait en RC3D. Toutefois, il est probable que les conséquences d'un sous-dosage imputable aux importantes variations de position du volume cible d'une minorité de patients ne puisse pas être mis en évidence dans de larges essais.

De Crevoisier et al (1) ont par exemple bien démontré le risque du sous-dosage du volume cible lié aux variations anatomiques et ses conséquences en terme de taux de contrôle biochimique et de taux de rechute locale pour les cancers de prostate traités en irradiation exclusive en RC3D. Dans cette étude, les patients étaient repositionnés à l'aide des points de tatouage à la peau et des repères osseux sur images portales hebdomadaires. Les auteurs ont montré que s'il y avait une distension rectale marquée sur le scanner de centrage, alors, il y avait une forte probabilité que celle-ci ne soit pas reproduite au cours du traitement et que la prostate soit décalée vers l'arrière par rapport au plan de traitement initial. Ce décalage a pour conséquence un sous-dosage de la partie postérieure de la prostate et de l'interface recto-prostatique se traduisant par une faible toxicité rectale mais surtout par une augmentation des rechutes locales. En effet, dans cette étude, les patients qui avaient un rectum dilaté lors du centrage présentaient un taux de contrôle biochimique abaissé de 30% en moyenne à 5 ans. Le taux de rechute était même supérieur dans les sous-groupes à risque intermédiaire et haut risque. Ces résultats ont été confirmés par Heemsbergen et al (2) qui retrouvaient une détérioration du taux de contrôle biochimique de 20% en cas de dilatation rectale sur le scanner de centrage.

Ces différents travaux soulignent les problèmes inhérents à la planification de l'ensemble du traitement sur un scanner unique qui ne prend pas en compte les variations anatomiques internes individuelles au cours du temps. Ils ne sont pas purement théoriques car ils se traduisent directement sur les taux de contrôle tumoraux en clinique. Cela pose les limites de cette technique de planification qui ne permet pas de diminuer les marges en dessous de 10mm ce qui, de fait, détériore la tolérance aiguë et à long terme de la radiothérapie tout en limitant la dose prescrite au volume cible.

1-2-2) Utilisation clinique de la radiothérapie adaptative guidée par contrôle « *Off-line* » et « *On-line* » de l'image.

L'imagerie embarquée sur les accélérateurs linéaires s'est beaucoup développée ces dernières années et permet maintenant, grâce à la tomographie conique (CBCT), d'obtenir des acquisitions volumiques permettant de visualiser les organes et les tissus mous. Grâce à cette technologie, les volumes cibles et les organes à risque peuvent être visualisés avant de délivrer la séance et même au cours de la séance, ce qui ouvre la porte à de multiples possibilités en terme de radiothérapie adaptative.

On distingue deux approches en radiothérapie adaptative : l'approche « *off-line* » ou différée et l'approche « *on-line* » ou en temps réel.

La stratégie « *off-line* » consiste à analyser à posteriori les images de positionnement réalisées lors des séances antérieures afin d'adopter des mesures correctives en cas de nécessité pour les séances ultérieures. On parle de « *feed-back* »

La stratégie « *on-line* », quant à elle, consiste à analyser les images de positionnement avant de délivrer la fraction afin de modifier le plan de traitement en temps réel et s'adapter au mieux à l'anatomie du moment.

Cette stratégie en temps réel peut faire appel à :

- Une librairie de plans de traitements réalisés en amont selon différentes anatomies possibles en choisissant la plus proche,
- Une modification du plan de traitement validé initialement,
- La réalisation d'un nouveau plan de traitement.

Quelle que soit sa modalité, la stratégie on-line est une approche prometteuse et théoriquement très séduisante mais qui nécessite une prise de décision médicale à chaque

fraction pour chaque patient et une puissance de calcul informatique afin de rendre compatible la génération d'un nouveau plan de traitement avec le temps d'immobilisation du patient sous l'accélérateur. Il faut par ailleurs prendre garde à un temps de latence trop important entre l'imagerie de contrôle et le début du traitement car tout mouvement du patient ou des organes internes ne serait pas pris en compte.

A l'heure actuelle, la stratégie « *off-line* » est la plus facile à mettre en place car elle ne nécessite pas l'intervention d'un radiothérapeute en temps réel, laisse plus de temps pour mesurer les variations, décider s'il est nécessaire de changer le plan de traitement et le recalculer sur la base des images antérieures colligées.

Elle peut être plus ou moins sophistiquée et s'intéresser uniquement à la variation des volumes cibles ou des organes à risque (ou éventuellement du contour externe du patient) afin d'adapter les marges de sécurité (du CTV au PTV) ou bien réaliser une déformation élastique du scanner de planification vers les imageries de contrôle et appliquer la matrice des vecteurs de déformation ainsi obtenue à la matrice de dose planifiée pour avoir une estimation de la dose réellement reçue pour chaque voxel et pour chaque volume délinéé.

Certains auteurs évoquent également une technique dite « hybride » qui consiste à intégrer les informations de l'imagerie en temps réel afin de tenir compte de la localisation du volume cible et des organes à risques mais dans laquelle tout changement du plan de traitement serait réalisé en différé.

A l'heure actuelle, cette façon de procéder semble être la plus adéquate avec les moyens à notre disposition en routine clinique (33).

1-2-3) Utilisation des CBCT et calcul de la dose délivrée.

La radiothérapie adaptative peut se concevoir avec plusieurs degrés de sophistication qui vont de :

- la simple localisation des volumes pour opérer un recalage rigide entre l'imagerie de positionnement et le scanner de planification
- l'analyse des variations de positions et de volume afin d'adapter les marges autour du CTV

à la réalisation d'une déformation élastique du scanner de planification vers les imageries de contrôle pour appliquer la matrice des vecteurs de déformation ainsi obtenue à la matrice de

dose planifiée afin d'avoir une estimation de la dose réellement reçue pour chaque voxel et pour chaque volume délinéé.

Comme il est entendu que le scanner de planification correspond à l'anatomie du patient à un instant t et que cette anatomie ne pourra être identique à chaque fraction, l'idée est de pouvoir estimer au plus près la dose réellement reçue dans les volumes d'intérêt afin d'adopter des corrections dans le plan de traitement si cela s'avère nécessaire.

Une des principales limitations à cette approche résidait dans l'utilisation des CBCT pour calculer la dose délivrée.

Bien que l'imagerie conique soit une imagerie de transmission renseignant donc sur la densité électronique d'un voxel, il n'y a pas une correspondance linéaire entre le signal reçu et les unités hounsfield scannographiques utilisées habituellement pour le calcul des doses dans les TPS. Toutefois, plusieurs algorithmes de transformation du signal reçu ont prouvé leur fiabilité pour calculer la dose délivrée par l'accélérateur, par comparaison au scanner classique (34,35)

2) Escalade de dose et curiethérapie

Même si la radiothérapie externe à haute dose, réalisée par RCMI et associée ou non à une hormonothérapie de déprivation androgénique, s'est imposée comme un standard thérapeutique dans le traitement des cancers prostatiques localisés, ses résultats ne sont pas encore optimaux, notamment dans le traitement des formes à risque intermédiaire et à haut risque (36). Ainsi, d'après la revue systématique de Grimm et al (37), après radiothérapie externe exclusive, la survie sans rechute biochimique à 10 ans est de l'ordre de 90-80% pour les faibles risques, 80-60% pour les risques intermédiaires et 70-30% pour les hauts risques, selon les séries.

Du fait de la décroissance très rapide du débit de dose à mesure que l'on s'éloigne des sources, la curiethérapie est une technique de choix pour traiter à forte dose un volume accessible, tout en épargnant les organes à risque proches. Au vu des avantages dosimétriques offerts par cette technique, de nombreuses équipes ont logiquement fait appel à elle pour augmenter la dose délivrée à la prostate.

2-1) Curiethérapie en bas débit ou haut débit de dose

D'après le rapport 38 de l'ICRU, on divise les débits de dose en curiethérapie en trois catégories : le bas débit de dose qui délivre de 0,4 à 2 Gy/h, le moyen débit de dose qui délivre de 2 à 12 Gy/h et le haut débit de dose qui délivre plus de 12 Gy/h.

- Bas débit de dose :

Dès les années 1920, plusieurs auteurs traitaient les cancers de prostate soit grâce au radium (en implantations ou applications temporaires endo-urétrales, endo-vésicales ou même intra-rectales), soit grâce à des capsules de radon. Il avait été cliniquement observé que le «bas débit» permettait d'améliorer la tolérance des tissus sains.

Dans les années 1970, ont été proposées des implantations de tubes plastiques intra- et/ou périprostatiques chargés secondairement par des fils d'iridium 192 de bas débit de dose. Mais cette technique a rapidement été supplantée quand sont arrivés sur le marché les grains d'iode 125, puis l'échographie endorectale permettant de visualiser et de contrôler en temps réel l'implantation des aiguilles et des grains.

Actuellement, le radio-isotope le plus employé est l'iode-125 (I125). Ce radionucléide possède l'avantage d'émettre des photons de basse énergie (27 à 35Kev), permettant de réduire la dose aux organes avoisinants. Sa $\frac{1}{2}$ vie est de 60 jours. En France, seules des sources d'iode 125 mesurant 4,5 mm de long x 0,8 mm de diamètre et enrobées par une capsule de titane sont utilisées (Figure 1). L'activité de chaque grain est de 0,5 mCi (\pm 0,1 mCi). La couche de demi-absorption dans les tissus de 3 cm permet leur utilisation avec des mesures simples de radioprotection. Ainsi, le débit de dose d'un grain d'iode 125 est d'environ 7 cGy/h au maximum de son activité, ce qui lui confère un taux de contrôle tumoral tout à fait acceptable en minimisant le risque de complications et en permettant une utilisation simple en pratique clinique.

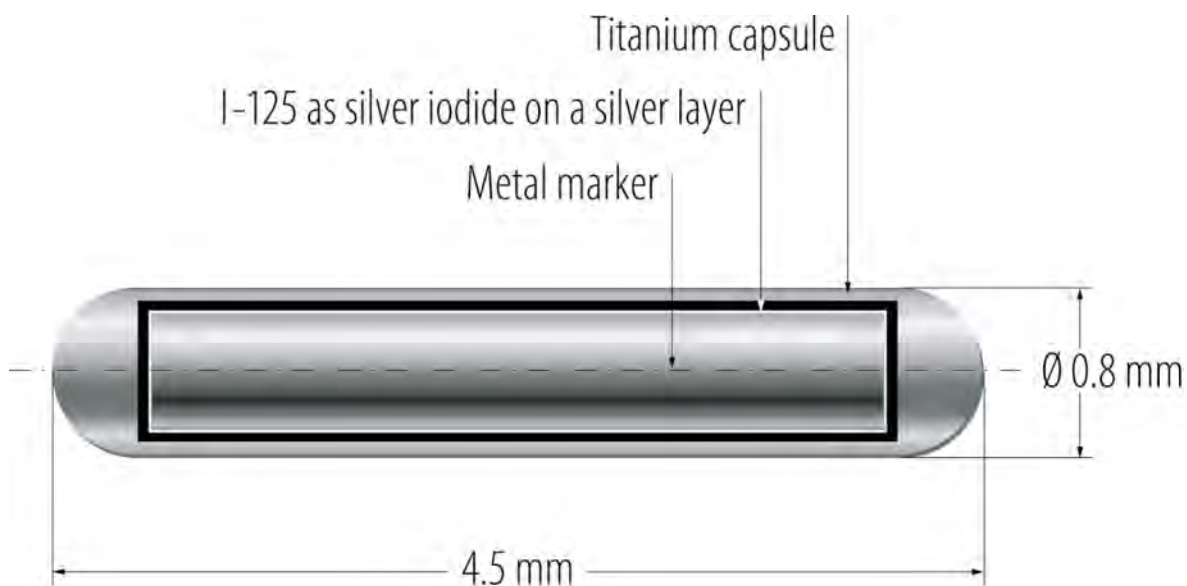


Figure 1 : Exemple d'un grain IsoSeed I125

Le traitement par implants permanents d'I125 se fait maintenant par grains liés par des espaceurs qui permettent de réaliser des « trains » de sources adaptés à l'optimisation recherchée. Cette technique permet une meilleure optimisation de la dose que les grains liés à intervalle régulier tout en annulant quasiment le risque de migration, risque présent avec les grains libres.

- Haut débit de dose :

Plus récemment, sur des arguments logistiques et radiobiologiques, s'est développée une technique de curiethérapie à haut débit de dose du cancer prostatique qui permet de délivrer en quelques minutes les doses données habituellement en cinq à sept jours avec le « bas débit ».

Sur le plan logistique, la possibilité de décider des positions et des temps d'arrêts de la source dans les vecteurs permet une optimisation de la distribution de dose. Par ailleurs, les vecteurs rigides peuvent être positionnés en dehors de la prostate, couvrant ainsi un volume plus large que les techniques utilisant les grains intraprostatiques.

Sur le plan biologique, il est en effet largement reconnu que le fractionnement protège les tissus sains à prolifération lente, responsables des complications tardives, alors qu'il joue un rôle limité en matière de contrôle tumoral dans presque la totalité des cas. Cela est à la base de notre fractionnement dit « classique » en radiothérapie externe, et explique rétrospectivement

les complications tardives, parfois gravissimes, observées dans certains protocoles hypofractionnés des années 1970 (38).

La sensibilité à la dose par fraction s'exprime principalement grâce au rapport α/β des courbes de survie : un rapport α/β bas (2–4 Gy) signifie une sensibilité importante au « fractionnement », (c'est le cas des tissus responsables des complications tardives), un rapport α/β élevé (10–20 Gy) signifie une sensibilité faible au « fractionnement » (c'est le cas des tissus responsables des complications précoces ainsi que de la plupart des tumeurs malignes). De façon simpliste, on pourrait en conclure que toute diminution de la dose par fraction (et par extrapolation toute diminution du débit de dose) est censée « protéger » de façon plus efficace les tissus ou organes sains responsables des complications tardives que les tumeurs. Toutefois, ce quasi-dogme a été remis en question en ce qui concerne le cancer prostatique. Dès le début des années 1990, certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'adénocarcinome prostatique aurait un rapport α/β très bas (2 à 3Gy), contrairement à la plupart des autres tumeurs, et qu'il pourrait se comporter comme les tissus à renouvellement lent responsables des complications tardives face au fractionnement (39). Cette hypothèse d'un rapport α/β plus bas que celui des organes critiques avoisinants, notamment rectum et vessie, est une des justifications des schémas hypofractionnés d'irradiation externe qui pourraient permettre de traiter les patients sur des périodes plus courtes et avec moins de séances.

Concernant la curiethérapie à proprement parlé, il n'y a pas consensus entre les radiobiologistes qui se sont penchés jusqu'à présent sur cette question et aucun modèle mathématique ne paraît assez fiable pour trancher définitivement sur le rapport α/β à utiliser pour calculer des équivalences de dose. En outre, pour des doses supérieures à 8 Gy, tout porte à croire que le modèle linéaire-quadratique utilisé pour modéliser l'effet biologique de différents schémas thérapeutiques n'est plus applicable (40). De fait, il paraît pour le moins hasardeux à l'heure actuelle d'élaborer des formules complexes censées être capables de comparer de façon véritablement fiable une irradiation (très) hypofractionnée du type de celle proposée en curiethérapie HDR et une irradiation continue sur plusieurs mois du type de celle que propose la curiethérapie en bas débit de dose.

2-2) Résultats cliniques de l'association Radiothérapie externe + Curiethérapie interstitielle :

L'utilisation de la curiethérapie par implants permanents a été largement utilisée dans le monde depuis une trentaine d'année comme traitement exclusif des cancers à faible risque de D'Amico. Les résultats carcinologiques et le profil de tolérance à long terme de cette technique sont excellents. (37,41–43).

Aussi, pour les cancers plus avancés, plusieurs équipes ont associé la radiothérapie externe et la curiethérapie afin de profiter des avantages que confèrent ces deux techniques.

En termes dosimétriques, l'escalade de dose en curiethérapie apparaît plus pertinente qu'en RCMI car elle permet une irradiation à plus forte dose sur le volume prostatique avec une meilleure épargne des organes à risques comme la vessie et le rectum (44,45) .

Elle permet ainsi d'augmenter la dose délivrée à la prostate de façon importante ce qui est fortement corrélé à la probabilité de contrôle tumoral en radiothérapie externe comme en curiethérapie (46,47). Cela semble se traduire cliniquement par une meilleure survie sans rechute biochimique (48,49).

Dans la revue systématique de Grimm et al (37) qui compare les différentes modalités de traitement curatif des cancers localisés selon leur risque, l'association radiothérapie/curiethérapie +/- hormonothérapie apparaît comme la meilleure modalité en terme de contrôle biochimique des cancers à risque intermédiaire ou haut de D'Amico.

Les quelques études comparatives avec l'irradiation externe exclusive, de faible niveau de preuve, semblent indiquer de meilleurs résultats carcinologiques avec l'association radiothérapie et curiethérapie (50–52). Les différentes études non comparatives sont résumées dans le tableau 1 pour la curiethérapie en bas débit de dose et dans le tableau 2 pour la curiethérapie à haut débit de dose. On remarquera des niveaux de survie sans récurrence biologique très élevés, de l'ordre de 95% à 5 ans, 90% à 10 ans et 85% à 15 ans.

La méta-analyse publiée en 2009 de Pieters et al (44), montre des résultats en terme de survie sans récurrence biochimique et en terme de survie globale très favorables à l'utilisation du *boost* en curiethérapie.

La récente étude canadienne ASCENDE RT, non publiée à ce jour mais présentée à l'ASCO 2015, a comparé une irradiation externe exclusive (78 Gy en 39 fractions) à une association de radiothérapie externe (46 Gy en 23 fractions) et boost prostatique (115 Gy) par implant de grains d'iode125. Cette étude multicentrique et randomisée a montré une diminution des

rechutes biologiques de plus de 50% par rapport à l'escalade de dose classique en radiothérapie externe (53), au prix d'une augmentation modérée des toxicités urogénitales aiguës de grade 2 (de l'ordre de 30-35% vs 15-20%) sans traduction significative sur la toxicité tardive (de l'ordre de 20%). Le taux de complications gastro-intestinales quant à lui, est resté identique (de l'ordre de 4%). Il semble que le degré de technicité de l'équipe médicale et qu'une bonne sélection des patients sur la base de leur score IPSS puisse améliorer ce taux de complication urinaire.

A noter en France que l'étude GETUG P05, dont les inclusions ont débuté en 2013, a pour objectif de montrer une amélioration significative de la survie sans récurrence biologique lorsqu'une curiethérapie est associée à la radiothérapie externe dans une population de patients atteints d'un cancer de la prostate de stade intermédiaire. Elle compare une irradiation externe à la dose optimale de 80 Gy en 40 séances à une radiothérapie externe de 46 Gy en 23 fractions complétée d'un *boost* en curiethérapie réalisé soit en LDR avec des grains d'iode 125 (110 Gy), soit en HDR (14 Gy en une fraction unique).

Il n'y a pas eu d'études comparatives entre HDR et LDR. La plupart des publications concernent des associations RTE/curiethérapie à faible débit de doses pour les plus anciennes et à haut débit pour les plus récentes (37,44,51,52,54-56). Les résultats de ces études montrent globalement une amélioration de la survie sans rechute biochimique grâce au *boost* en curiethérapie, au prix d'une toxicité aiguë et tardive un peu majorée. Le degré de technicité de l'équipe de curiethérapeutes semble déterminant, indépendamment du débit de dose utilisé. On notera que la méta-analyse de Pieters publiée en 2009 semblait montrer un avantage à la technique de *boost* en haut débit (44).

Tableau 1 : Association de radiothérapie externe et boost en curiethérapie bas débit

Études	n	Doses	Survie sans récurrence biologique
Hurwitz et al. (Cancer 2011)	63 RI	RTE (45 Gy) + I125 (100 Gy) ou Pd (90 Gy)	85,9 % (6 ans)
Stock et al. (J Urol 2010)	432 RI	Pd (90 Gy) + RTE (45 Gy)	92,0 % (8 ans)
Ho et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009)	558 RI	Pd (100 Gy) + RTE (45 Gy)	76,0 % (10 ans) 92,0 % (D90 > 150 Gy)
Koontz et al. (Brachytherapy 2009)	199 RF, RI, HR	RTE (46 Gy) + I125 (120 Gy) ou Pd (100 Gy)	87,0 % (5 ans)
Sylvester et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007)	232 RF, RI, HR	RTE (45 Gy) + I125 (120 Gy) ou Pd (90 Gy)	RI = 80,3 % (15 ans)
Dattoli et al. (Cancer 2007)	282 RI, HR	RTE (41 Gy) + Pd (90 Gy)	RI = 87,0 % (14 ans)
Lee et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006)	138 RI	RTE (45 Gy) + I125 (120 Gy) ou Pd (90 Gy)	86,0 % (4 ans)
Fastaia et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006)	603 RF, RI, HR	I125 (115 Gy) ou Pd (90 Gy) + (45 Gy)	76,0 % (12 ans)
Singh et al. (Prostate 2005)	RI, HR	RTE (41 Gy) + Pd (90 Gy)	86,0 % (5 ans)

D90 : dose reçue par 90 % du volume prostatique ; HR : haut risque ; I125 : iode 125 ; Pd : palladium ; RF : risque faible ; RI : risque intermédiaire ; RTE : radiothérapie externe.

Tableau 2 : Association de radiothérapie externe et boost en curiethérapie haut débit

Études	n	Doses	Survie sans récurrence biologique
Aluwini et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012)	264 RF, RI	RTE (45Gy) + HDD (3 × 6 Gy)	97 % (7 ans)
Cury et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012)	121 RI	RTE (50 Gy) + HDD (1 × 10 Gy)	90,7 % (5 ans)
Kaprealian et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012)	165 RI, HR	RTE (45 Gy) + HDD (3 × 6 Gy ou 2 × 9,5 Gy)	93,5 % (5 ans)
Martinez et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011)	472 RI, HR	RTE (40 Gy) + HDD (24 Gy)	82 % (10 ans)
Morton et al. (Radiother Oncol 2011)	123 RI	HDD (1 × 15 Gy) + RTE (37,5 Gy)	95 % (4 ans)
Zwahlen et al. (Brachytherapy 2010)	196 RI, HR	RTE (46 Gy) + HDD (3 × 6 Gy)	80,3 % (7 ans)
Bachand et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009)	153 RI, HR	RTE (44 Gy) + HDD (2 × 9 Gy ou 2 × 9,5 Gy)	96 % (5 ans)
Shen et al. (Urology 2007)	85 RF, RI, HR	RTE (45 Gy/50,4 Gy) + HDD (3 × 5,5 Gy)	91 % (4 ans)
Izard et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006)	165 RF, RI, HR	HDD (3 × 6 Gy) + RTE (50,4 Gy)	RI = 95 % (3 ans)
Demanet et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005)	411 RF, RI, HR	RTE (39,6 Gy) + HDD (4 × 5,5 – 6 Gy)	RI = 87 % (10 ans)
Jo et al. (Urology 2004)	71 RI, HR	RTE (45 Gy) + HDD (3 × 5,5 Gy) ou RTE (41,8 Gy) + HDD (4 × 5,5 Gy)	93 % (5 ans)
Galalae et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004)	611 RF, RI, HR	RTE (41 Gy) + Pd (90 Gy)	RI = 88 % (5 ans)

HDD : haut débit de dose d'iridium.

2-3) Chronologie de l'association Curiethérapie – Radiothérapie externe

L'association de radiothérapie externe et curiethérapie permet d'augmenter efficacement la dose délivrée à la prostate sans surcroît de toxicité par rapport à une radiothérapie externe seule (50). Le *boost* en curiethérapie bas-débit délivre classiquement 110Gy sur environ 6 mois. En haut débit, l'attitude la plus courante est de délivrer une séance unique de 14 à 15Gy. Les dernières recommandations du GEC-ESTRO (57) stipulent qu'il n'y a pas de consensus sur la meilleure chronologie pour réaliser le *boost* en curiethérapie notamment en haut débit. A l'heure actuelle, la chronologie des traitements dépend davantage des habitudes des services que d'un rationnel scientifique.

A notre connaissance, il n'existe qu'une étude qui compare le *boost* de curiethérapie avant ou après la radiothérapie externe (58). Toutefois, cette étude est encore en cours et ses résultats ne sont pas disponibles.

Nous n'avons donc aucunes données publiées sur lesquelles s'appuyer concernant des potentiels avantages techniques, radiobiologiques, dosimétriques ou carcinologiques à réaliser le *boost* avant ou après la radiothérapie externe.

Un des avantages qu'on pourrait citer à réaliser la curiethérapie en premier est de s'apercevoir très tôt dans le processus que la curiethérapie n'est finalement pas réalisable chez un patient donné (anatomie défavorable des branches ischiopubiennes, par exemple).

De plus, il est fort probable que la tolérance aiguë d'une séance à forte dose soit meilleure chez un patient encore naïf de radiothérapie.

Par ailleurs, si la curiethérapie est réalisée en bas débit avec des implants permanents, ceux-ci peuvent servir de fiduciels, permettant d'améliorer le repositionnement de la prostate sur des clichés orthogonaux sous l'accélérateur, technique fiable, rapide et moins irradiante que de réaliser des cone-beams quotidiens (de l'ordre de 4cGy par acquisition).

Enfin, en cas de distribution non optimale de la dose de curiethérapie (lié à un problème d'implantation ou au mouvement a posteriori de grains), le fait de réaliser la radiothérapie externe secondairement pourrait permettre de compenser le sur-dosage ou le sous-dosage involontairement induit.

D'un autre côté, le fait de réaliser le *boost* de curiethérapie dans un second temps, permet d'avoir plus de temps pour l'organiser et de mieux maîtriser les délais afin de ne pas augmenter l'étalement de façon injustifiée. En outre, après la radiothérapie externe, et surtout

en cas d'association avec une hormonothérapie de déprivation androgénique, le volume de la glande prostatique est significativement plus faible (59) ce qui pourrait permettre de faciliter la curiethérapie et de diminuer la dose délivrée aux organes à risques.

Sur le plan biologique, le fait de réaliser le *boost* en curiethérapie bas débit de dose avant ou après la radiothérapie externe n'est pas équivalent. En effet, lorsque la curiethérapie est réalisée en premier, la dose quotidienne délivrée par les grains d'iode 125 s'ajoute à la dose quotidienne délivrée par la séance de radiothérapie, ce qui n'est pas le cas lorsque la curiethérapie est réalisée en second.

III/ MATERIELS ET METHODES

1) Design de l'étude

L'objectif de l'étude était de calculer la dose reçue par la prostate et les organes critiques à chaque fraction de la radiothérapie externe en appliquant la matrice de dose initiale à l'anatomie du jour puis de cumuler la dose obtenue à chaque fraction. Pour réaliser le cumul, il était nécessaire d'opérer un recalage déformable des imageries pré-thérapeutiques afin de tenir compte du déplacement inter-fraction de chacun des voxels des volumes d'intérêt. Deux techniques de cumul, dites chronologique et anti-chronologique, ont été testées. Elles sont décrites dans un paragraphe spécifique.

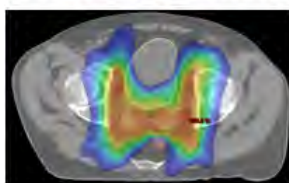
Afin de s'assurer de la qualité de la déformation automatique, toutes les imageries ont été contourées par le radiothérapeute. Ces contours manuels ont ensuite été comparés aux contours automatiques.

La même méthodologie a été appliquée pour la dose délivrée par la curiethérapie mise à part que les variations anatomiques ont été considérées sur cinq imageries réalisées pendant la radiothérapie externe et espacées d'une semaine.

Dans un dernier temps, les distributions de doses obtenues en radiothérapie externe et en curiethérapie ont été transposées en doses biologiques efficaces (BED) afin de pouvoir être sommées.

Ce protocole a été schématisé dans la figure 2 et chaque étape est détaillée dans un paragraphe spécifique :

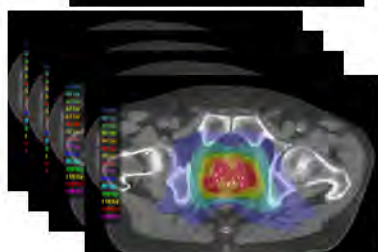
Radiothérapie classique :



X23

- On considère que les 23 distributions de dose sont identiques
- Recalage rigide *on line* sur la prostate pour limiter au maximum les variations anatomiques
- Pas de re-calcul de la distribution de dose

Dans le cadre de notre étude :



Recalage rigide *on line* puis *off line* :

- Déformation élastique du scanner de planification (CT) pour le superposer au CBCT de la fraction considérée
- Comparaison des contours automatique déformés avec les contours refait sur le CBCT par le radiothérapeute (Indice DICE)
- Application de la matrice de dose sur le CBCT
- La distribution de dose obtenue (correspondant à la dose délivrée pour cette fraction) est déformée pour être cumulée
 - sur le CT (stratégie anti-chronologique)
 - ou
 - sur le CBCT suivant (stratégie chronologique)
- La même méthodologie est appliquée pour la curiethérapie
- Puis les doses sont transposées en BED et cumulées

Figure 2 : Schéma explicatif de l'étude

2) Population

De Mars 2015 à Janvier 2016, sept patients consécutifs ont été traités dans notre centre par curiethérapie par implants permanents d'iode 125 puis radiothérapie externe pour un adénocarcinome de prostate de stade intermédiaire. Les caractéristiques démographiques et cliniques de la série sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Patients	1	2	3	4	5	6	7
Age (années)	70	72	70	66	74	77	75
Poids (kg)	74	74	70	95	85	69	82
Taille (mètres)	1,68	1,7	1,71	1,77	1,75	1,72	1,7
Comorbidités	HTA, DT2, coronarien	non	Valves (AVK), défibrillateur	non	non	DT2, HTA	HTA, IRC
IPPS pré TTT	5/35	0/35	0/35	5/35	4/35 (permixon)	1/35	5/35
Volume Prostatique	31	22	23	38	50	25	40
Gleason	3+4	3+4	3+4	4+3	3+4	3+4	3+4
T clinique	T2a	T1c	T1c	T1c	T2b	T2a	T2a
T IRM	T3a	T2b	x	T2a	T2b	T2a	T2a
PSA pré TTT (ng/mL)	5,4	6,69	8,23	5,82	6,17	8,34	10,93

3) Modalités du traitement

3-1) La curiethérapie

3-1-1) Technique

La curiethérapie par implants permanents d'iode 125 a été réalisée avant la radiothérapie externe. La technique employée pour la curiethérapie avec implants permanents est dite « intra-operative interactive planning » (« planification per-opératoire interactive »). La totalité de la procédure d'implantation est effectuée en temps réel au bloc opératoire. Une fois le patient installé en position de lithotomie (afin d'éviter les interférences avec l'arche pubienne), sous anesthésie générale, on met en place une sonde urinaire afin de facilement matérialiser l'urètre sur l'échographe. Ensuite, une sonde d'échographie endo-rectale est mise en place, permettant de visualiser la prostate dans un axe transversal et longitudinal. Une grille d'implantation est alors positionnée sur la sonde d'échographie (Figure 3).

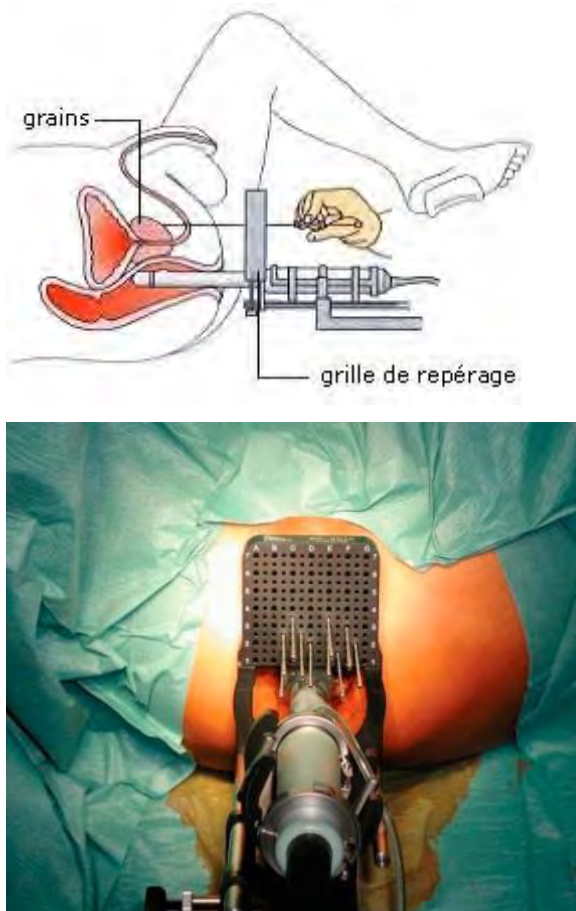


Figure 3 : Implantation de la prostate et mise en place des grains

L'acquisition des images est faite tous les 5 mm et est transférée sur un logiciel de dosimétrie. La prostate et les organes à risque (rectum, urètre) sont délimités manuellement coupe par coupe. Les aiguilles sont d'abord implantées manuellement en périphérie. Un plan de traitement optimisé et un HDV sont alors générés à partir de la position des aiguilles périphériques. Puis les aiguilles centrales sont implantées selon ce plan pour homogénéiser la couverture du volume cible, notamment au niveau de la base et de l'apex. Une fois les aiguilles en place, les trains de grains sont composés manuellement en alternant grains, connecteurs et espaceurs selon les données du TPS. Le train est alors poussé à l'extrémité de l'aiguille qui est ensuite retirée, laissant en place dans la prostate le train de sources. Cette méthode permet de réduire le temps de préparation de l'implantation avec une exposition minimale aux radiations ionisantes pour le personnel soignant. Le calcul de la distribution de dose se fait en temps réel sur la position des grains laissés dans la prostate après chaque chargement d'aiguille (Figure 4). De nouvelles aiguilles peuvent être repositionnées si la dosimétrie n'est pas jugée satisfaisante. La distribution des nouvelles isodoses et les HDV sont à nouveau régénérés en temps réel.

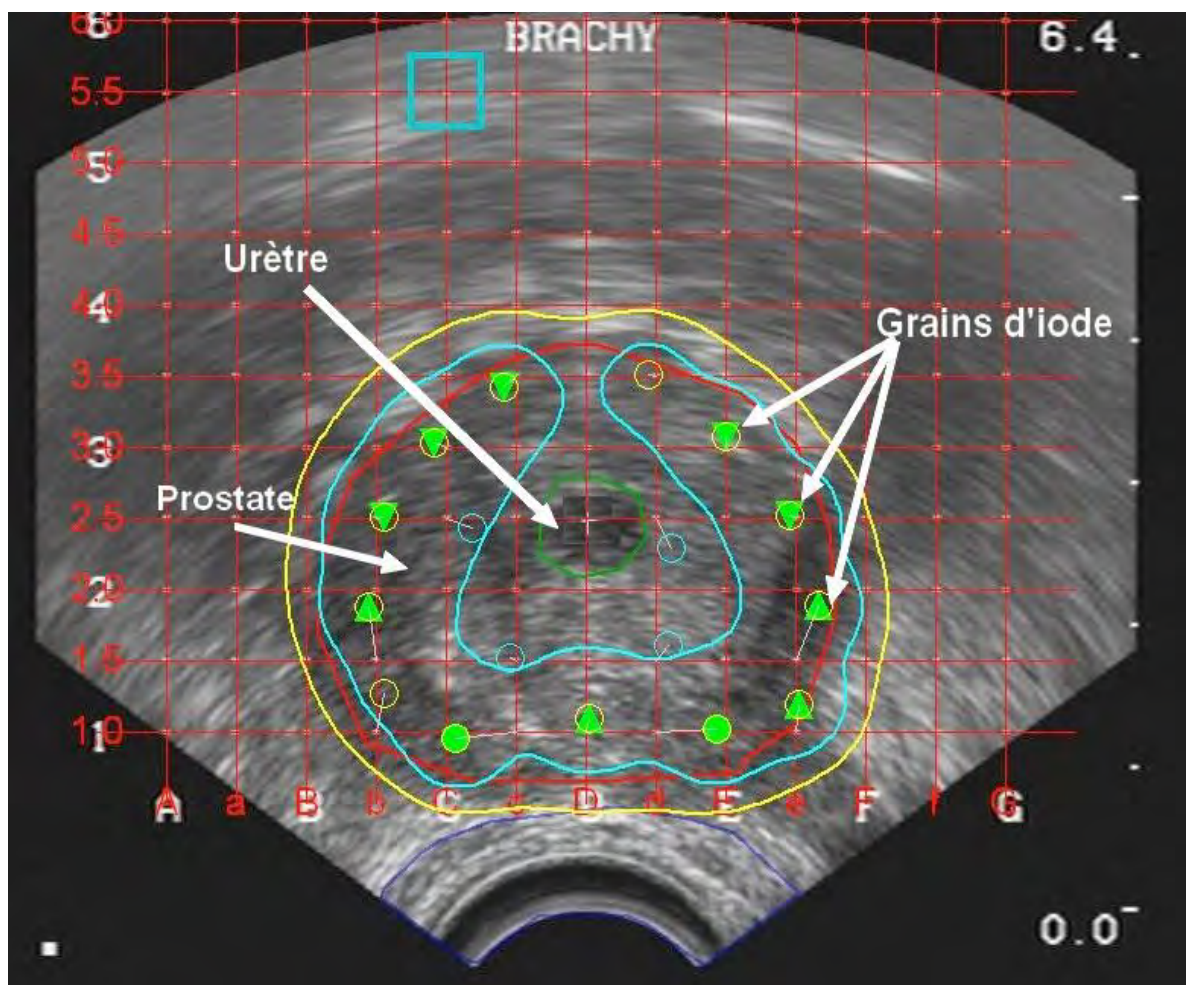


Figure 4 : exemple de dosimétrie intra-opérative sur images échographiques

3-1-2) Planimétrie

En association avec la radiothérapie externe, la dose prescrite en curiethérapie était de 110Gy sur la totalité du volume prostatique sans aucune marge.

La planimétrie a été effectuée sur le logiciel Variseed® 8.0 (CA USA) en suivant les contraintes suivantes :

Pour la prostate :

- Le V100 (pourcentage du CTV recevant 100 % de la dose de prescription) devait être au moins de 95 % ;
- La D90 (dose couvrant 90 % de volume du CTV) devait être supérieure à la dose de prescription (110 Gy) ;
- Le V150 (pourcentage du CTV recevant 150 % de la dose de prescription) ne devait pas dépasser 50 %

Pour les organes à risque :

- Rectum : le volume de rectum recevant la dose de prescription (110 Gy) ne devait pas dépasser 2 cm³. Aucun point du rectum ne doit recevoir plus de 200 Gy. Schématiquement, la Dmax ne devait donc pas dépasser 150 Gy.
- Urètre : la D10 (dose reçue par 10 % de l'urètre) devait être inférieure à 150 % de la dose de prescription. La D30 (dose reçue par 30% de l'urètre) devait être inférieure à 130 % de la dose prescrite
- Pas de contraintes pour le bulbe pénien et les bandelettes neuro-vasculaires

3-2) Scanner de planification à J30

Un scanner de planification (coupes jointives de 2,5mm) a été réalisé 30 jours après l'implantation des grains, le patient étant installé dans la position choisie pour la radiothérapie externe, rectum vide, vessie semi-pleine, avec les moyens de contention (Combifix) habituels permettant de reproduire précisément cette position à chaque séance de radiothérapie.

Les images ont été envoyées :

- Sur le logiciel Variseed pour établir la dosimétrie définitive de la curiethérapie après nouvelle délimitation de la prostate et des organes critiques, le délai de 30 jours permettant de minimiser le biais lié à l'œdème post-implantation et laissant aux

sources le temps de trouver leur position définitive dans la prostate. Ce délai permettait également de tenir compte d'une éventuelle migration de grains.

- Sur le logiciel Eclipse® version 11 (Varian Medical Systems) pour établir le plan de traitement de l'irradiation externe.

3-3) La radiothérapie externe

La radiothérapie externe a été délivrée en RCMI par technique VMAT sur un accélérateur TrueBeam Novalis STX. La 1^{ère} séance a été réalisée 60 jours environ après l'implantation des grains d'iode125.

La dose de radiothérapie externe prescrite était de 46 Gy à la médiane du PTV, délivrée en 23 fractions de 2 Gy. Le CTV1 correspondait à la prostate, aux vésicules séminales et à la graisse périprostatique. Le CTV2 correspondait aux aires de drainages obturatrices, iliaques internes, externes et pré-sacrée. Le PTV a été établi en ajoutant :

- au CTV1 une marge de 10mm dans toutes les directions sauf en arrière où une marge de 8mm a été appliquée
- au CTV2 une marge de 5 mm dans toutes les directions.

Lors de la planimétrie, un volume « overlap 110Gy / Rectum » a été créé en important sur Eclipse® la matrice de dose de la curiethérapie afin de contraindre le TPS à ne pas dépasser la dose de 46Gy dans le volume de rectum inclus dans l'isodose 110Gy de la dosimétrie à J30 de la curiethérapie.

Sur l'accélérateur, une imagerie par tomographie conique (CBCT) a été réalisée en condition de traitement avant chaque séance de radiothérapie externe. Un contrôle visuel du volume rectal et vésical était effectué par les manipulateurs puis un recalage rigide de cette image sur le scanner de planification était effectué automatiquement au pupitre pour guider les déplacements de la table de traitement.

4) Recalage déformable

Une imagerie par tomographie conique (CBCT) était réalisée en condition de traitement avant chaque séance de radiothérapie externe. Un contrôle visuel du volume rectal et vésicale était effectué par les manipulateurs puis un recalage rigide était effectué automatiquement au pupitre afin d'appliquer d'éventuels décalages à la table de traitement. A posteriori, pour chaque patient, des recalages déformables ont été réalisés entre le scanner de planification et chacun des 23 CBCT réalisés lors de l'ensemble des séances du traitement de radiothérapie externe par un logiciel commercial (RTx1.6, Mirada Medical Ltd, UK) (Figure 5). Ce recalage déformable est basé sur la méthode des Démons, cette dernière consiste à estimer les vecteurs de déplacements des voxels en considérant la différence d'intensité de ces derniers dans les deux images considérées. Un modèle de diffusion est associé à cet algorithme : une image déformée, considérée comme une grille de déformation est diffusée à travers les contours de l'objet sur l'image fixe par l'action d'effecteurs, appelés démons, situés aux interfaces.

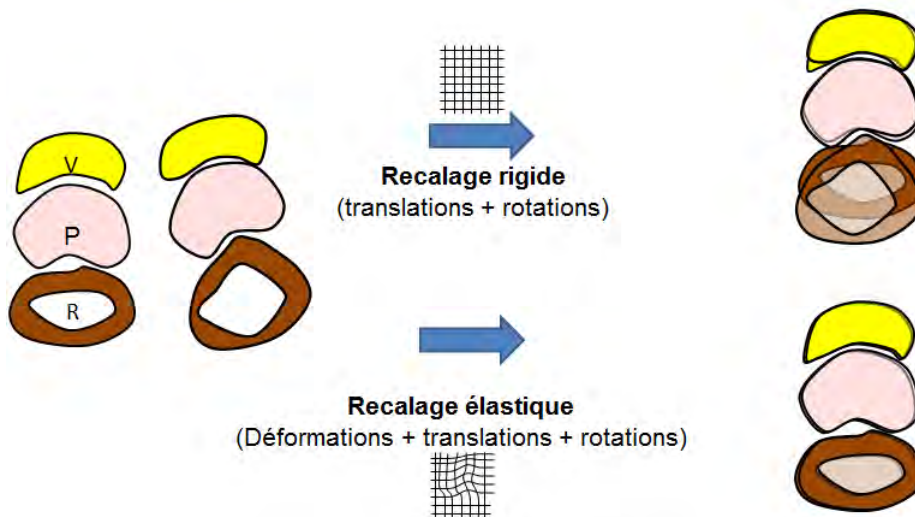
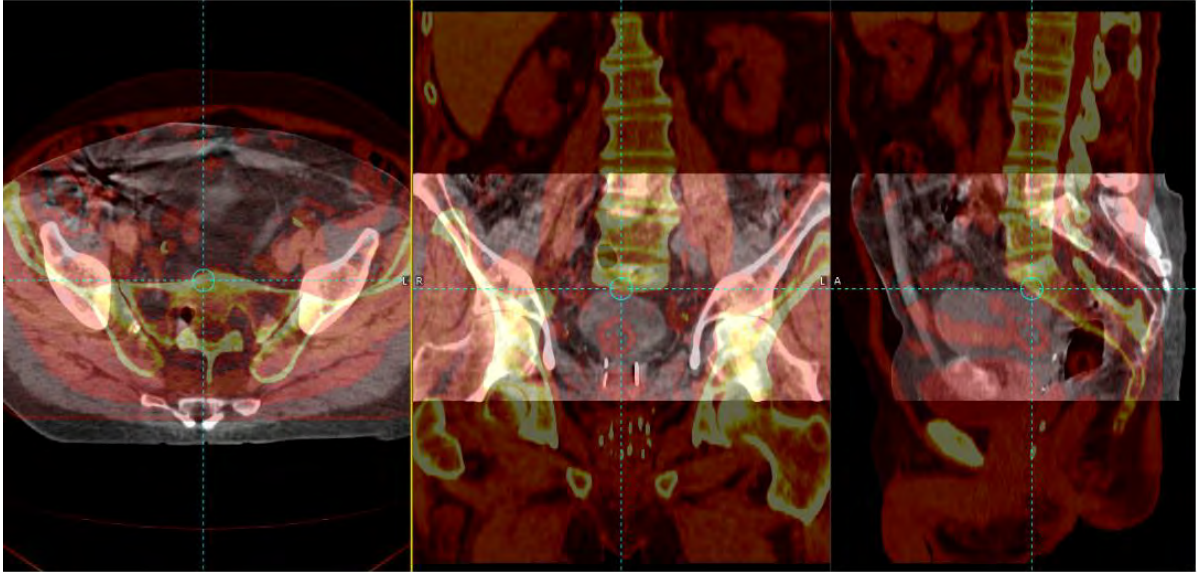
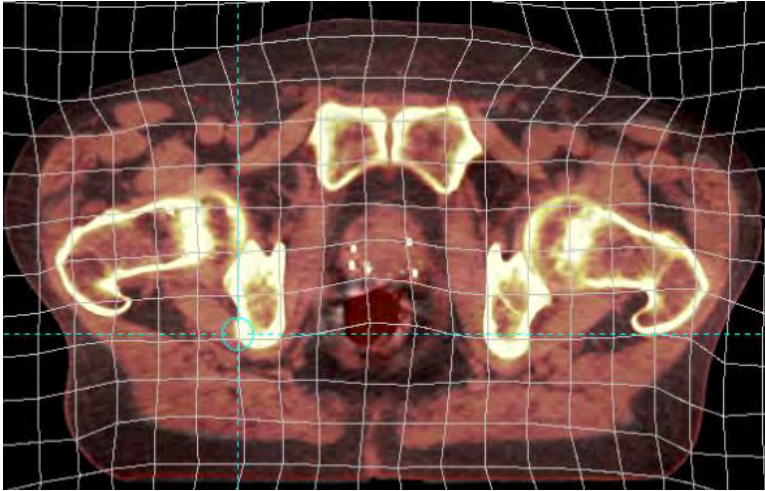


Figure 5 : Différence entre recalage rigide ou élastique (déformable)

A



B



C

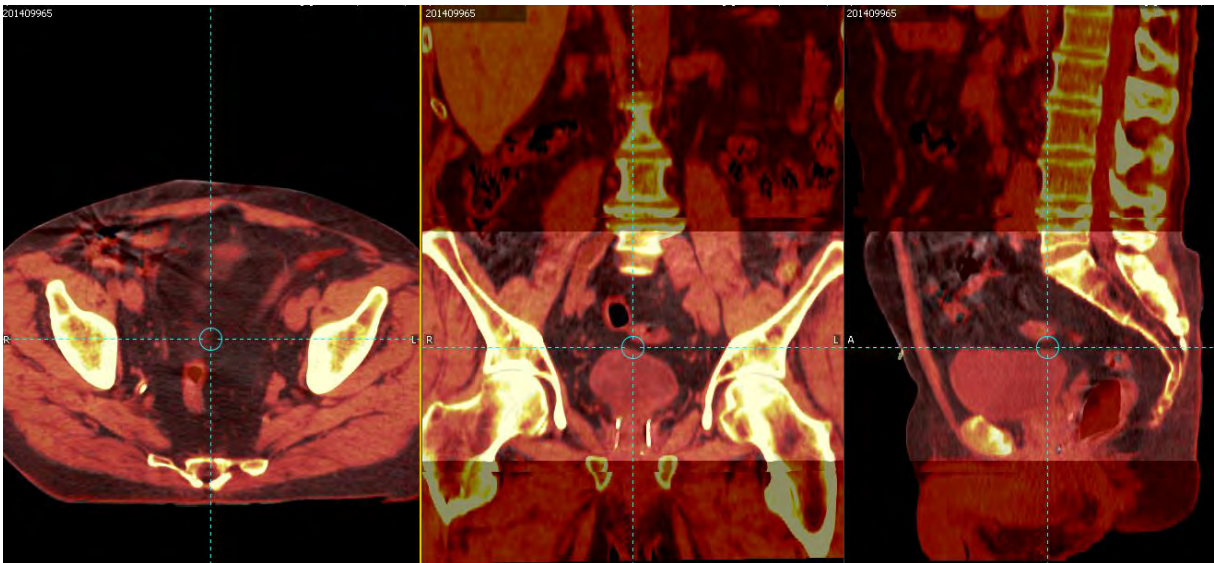


Figure 6 : A/ Fusion des acquisitions avant recalage ; B/ Matrice de déformation générée et appliquée; C/ Fusion des acquisitions après recalage déformable.

Le champ de déformation, résultant du recalage élastique effectué, est appliqué aux contours initiaux de l'image de référence pour les propager vers l'ensemble des CBCT (Figure 7).

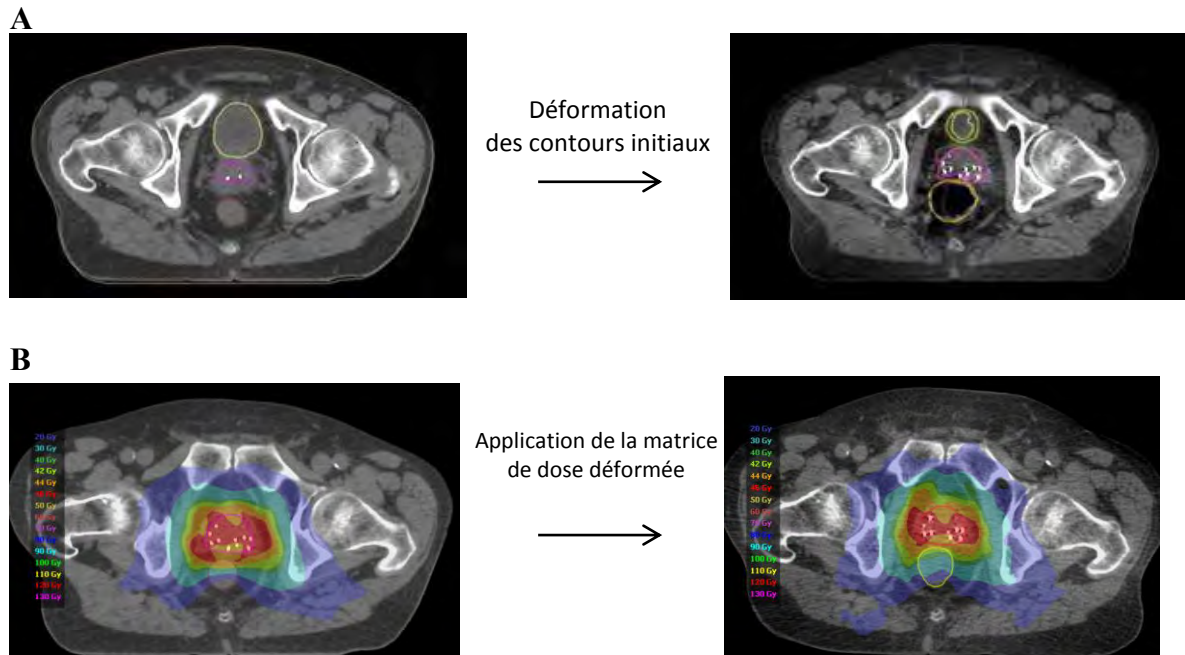


Figure 7 : A/ Déformation automatique des contours initiaux du CT de planification vers les CBCT contenant les contours re-définis par le radiothérapeute ; B/ Application du champ de déformation à la matrice de dose.

Les contours déformés et propagés seront comparés aux contours réalisés par le radiothérapeute. La qualité de la déformation a ensuite été évaluée par le calcul d'un indice de similarité (recouvrement) appelé le Dice Index, défini de la manière suivante :

$$\text{Dice} = \frac{2(A \cap B)}{A + B}$$

Un recouvrement parfait était caractérisé par un indice DICE d'une valeur de 1 et d'une valeur de 0 dans le cas d'un recouvrement nul.

Le plan de traitement initial a été appliqué sur chacun des 23 CBCT, fusionnés au CT initial, à partir de l'isocentre de traitement avec le logiciel Eclipse®. Deux stratégies de cumul de dose ont été utilisées : une stratégie chronologique et une stratégie anti-chronologique.

- Concernant la stratégie chronologique, la distribution de dose obtenue sur le CBCT1 a été déformée sur le CBCT2 et cumulée à la distribution de dose obtenue sur le CBCT2 pour obtenir la distribution de dose cumulée D_{cCBCT2} . D'une manière générale, la distribution de dose du CBCTn est déformée puis cumulée sur la distribution du CBCTn+1 pour obtenir la dose réellement délivrée sur ce même CBCTn+1. La distribution de dose réelle a ainsi été cumulée sur chacun des CBCT du traitement et la dose réellement délivrée en fin de traitement sera donc obtenue sur le 23eme CBCT (Figure 8).

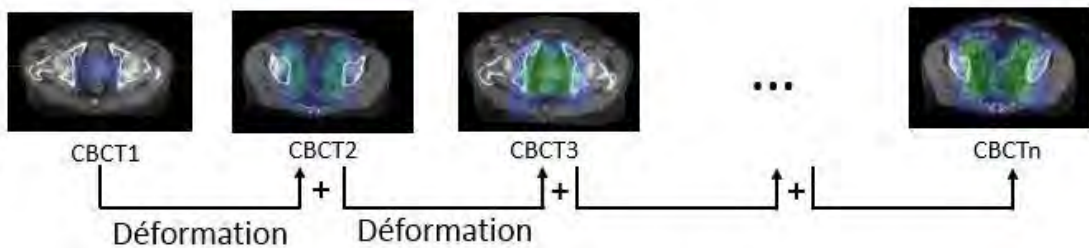


Figure 8 : Stratégie de cumul chronologique

- La stratégie anti-chronologique consistait, elle, à cumuler la dose réellement délivrée sur chaque CBCT sur le CT de planification. L'ensemble des champs de déformations, obtenus après les recalages déformables qui ont été effectués entre les CBCT et le CT de planification, étaient appliqués aux matrices de doses des 23 CBCTs. Chaque distribution de dose était donc déformée puis cumulée sur le CT de planification afin d'obtenir la dose réelle délivrée et cumulée sur ce dernier (Figure 9).

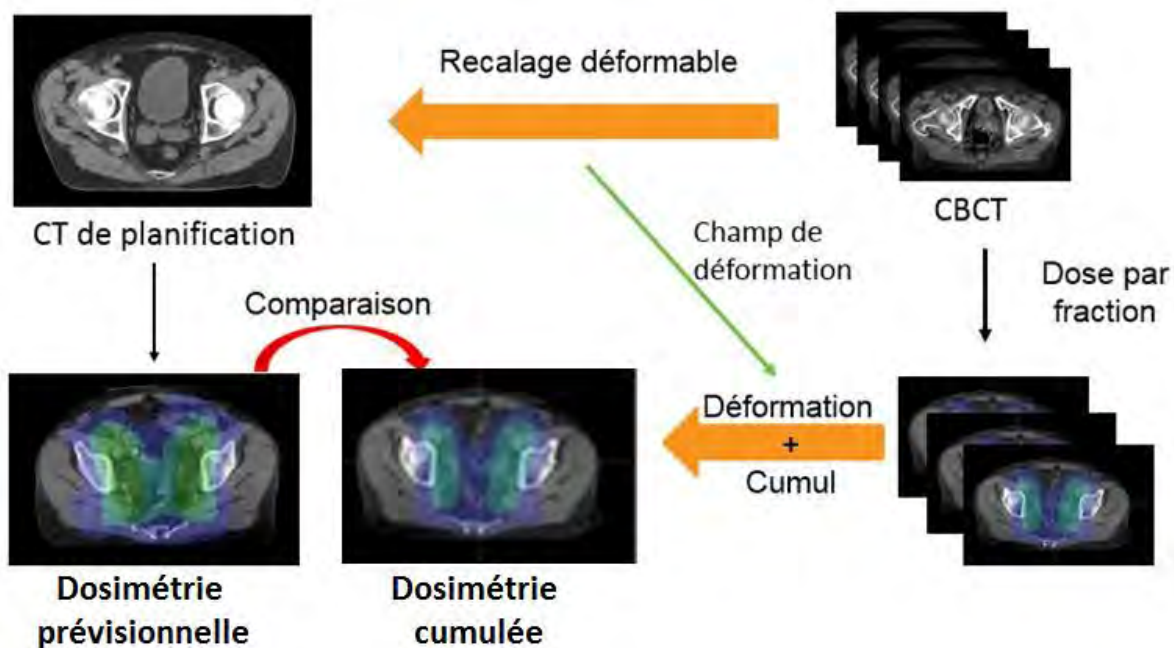


Figure 9 : Stratégie de cumul anti-chronologique

Pour chacune des 23 fractions du traitement, des HDV (Histogramme Dose-Volume) ont été générés pour la dose planifiée et la dose cumulée réellement délivrée.

Les points d'intérêts qui ont été étudiés afin de comparer la dose planifiée et la dose cumulée délivrée pour les organes considérés étaient les suivants :

- Prostate : D95 (Dose moyenne dans le volume qui doit recevoir 95% de la dose)
- Rectum : Dmean, D1cc (dose moyenne dans le volume d'un centimetre cube qui recoit le plus de dose au sein de l'organe)
- Vessie : Dmean, D1cc

En ce qui concerne la curiethérapie, la même méthode de fusion et un cumul anti-chronologique ont été réalisés mais de façon hebdomadaire (5 CBCT) en tenant compte de la perte d'activité des grains d'iode au cours du temps selon la formule suivante :

$$D(t \rightarrow t') = \int_t^{t'} e^{-\lambda t} dt \quad \text{avec } \lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

avec $t_{1/2} = 60j$ (demi-vie de l'iode 125)

A titre d'exemple, les variations du débit de dose de la curiethérapie au cours du temps sont représentées à la figure 10

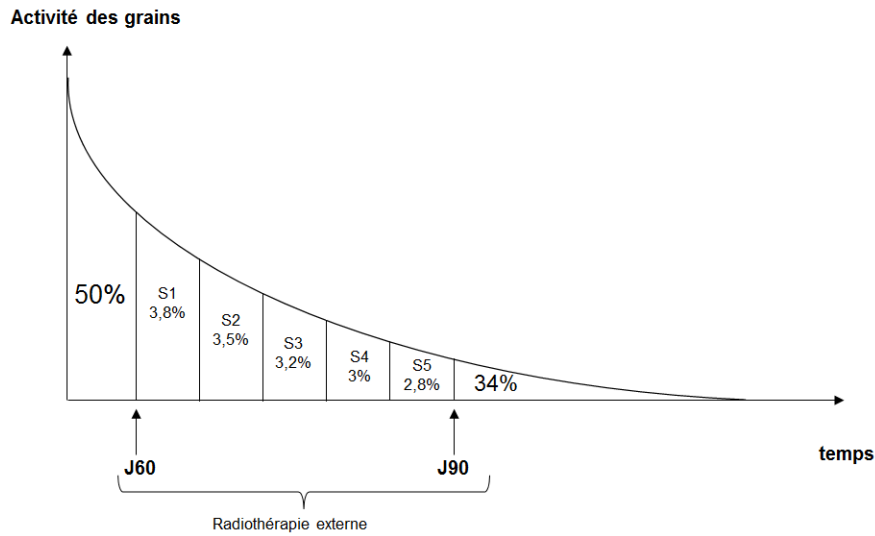


Figure 10 : Modélisation de la dose délivrée par la curiethérapie au cours du temps

5) Dose Biologique efficace

Afin de pouvoir réaliser la sommation des doses délivrées en curiethérapie bas débit et en radiothérapie externe, toutes les doses ont été converties en doses biologiques efficaces selon la méthodologie décrite par Jani et al (60)

Pour la radiothérapie externe, la formule suivante a été employée :

$$BED = \left[n \cdot d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \right] - \left(\frac{0,693 \cdot T}{\alpha \cdot T_p} \right)$$

Avec n=nombre de fractions ; d=dose par fraction ; T=étalement total ; Tp=temps de doublement supposé (soit 34 jours) $\alpha/\beta=3$ Gy avec $\alpha=0,3/\text{Gy}$

Pour la curiethérapie, la formule suivante a été utilisée :

$$BED = D \left\{ 1 + 2(d_0 * \lambda)(\beta/\alpha) * \left(\frac{\kappa}{\mu - \lambda} \right) \right\} - \left(\frac{0.693 * T}{\alpha * T_p} \right)$$

avec

$$\kappa = \left(\frac{1}{1 - \varepsilon} \right) * \left\{ \left(\frac{1 - \varepsilon^2}{2 * \lambda} \right) - \left[\frac{1 - (\varepsilon * e^{-\mu T_{eff}})}{\mu + \lambda} \right] \right\}$$

et

$$T_{eff} = \frac{1}{\lambda} * \ln[(1.44 * d_0) * (\alpha * T_p)]$$

Avec D =Dose nominale de prescription en Gy ; d_0 =Débit de dose initial en Gy/h ;
 $\lambda=0.693/t_{1/2}=0.01166/j$; $t_{1/2}=60$ jours ; $\mu=0.693/t_{1/2}(\text{repair})=11.09/j$ avec
 $t_{1/2}(\text{repair})=1.5h$; $\kappa=45.10/j$; $\alpha/\beta=3$ avec $\alpha=0.3/\text{Gy}$; $\varepsilon=e^{(-\lambda * T_{eff})}=0.0541$; T_p =temps de
doublement supposé = $34j$; $T=T_{eff}=250.2j$

Pour chacune des 23 fractions du traitement, des HDV (Histogramme Dose-Volume) ont été générés pour la dose planifiée et la dose cumulée réellement délivrée.

Les points d'intérêts qui ont été étudiés afin de comparer la dose planifiée et la dose cumulée délivrée pour les organes considérés étaient les suivants :

- Prostate : D95 (Dose moyenne dans le volume qui doit recevoir 95% de la dose)
- Rectum : Dmean, D1cc (dose moyenne dans le volume d'un centimetre cube qui recoit le plus de dose au sein de l'organe)
- Vessie : Dmean, D1cc

6) Statistiques

La comparaison entre les groupes a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon pour données appariées qui compare la distribution des résultats. Le seuil de significativité était défini par un $p < 0.05$.

IV/ RESULTATS

1) Déformation élastique

Sur chaque CBCT (23 par patient), nous avons comparé les contours déformés par le logiciel MIRADA[®] à partir des contours du scanner de planification et les contours délinés à nouveau par le radiothérapeute. Cette comparaison était quantifiée par un l'indice de recouvrement DICE. Elle permettait de valider la qualité du mode de déformation. Les moyennes des 23 scores de DICE générés par patient sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Indice de recouvrement DICE, exprimé en moyenne, des différents CBCT de chaque patient vis-à-vis de la prostate, du rectum et de la vessie selon une déformation élastique (A) ou rigide (B).

A

DICE moyen	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Prostate	0,85	0,81	0,85	0,91	0,88	0,86	0,65
Rectum	0,79	0,68	0,77	0,80	0,79	0,77	0,53
Vessie	0,94	0,84	0,85	0,93	0,91	0,85	0,82

B

DICE moyen	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Prostate	0,78	0,84	0,93	0,86	0,92	0,95	0,89
Rectum	0,67	0,77	0,71	0,74	0,76	0,80	0,68
Vessie	0,80	0,76	0,77	0,81	0,80	0,85	0,78

Sur l'ensemble de la série, le DICE prostatique médian est de 0.85 pour le recalage élastique et de 0.90 pour le recalage rigide ($p < 0.0001$). Le DICE rectal médian est de 0.77 pour le recalage élastique et de 0.73 pour le recalage rigide ($p = 0.4993$). Le DICE vésical médian est de 0.90 pour le recalage élastique et de 0.81 pour le recalage rigide ($p < 0.0001$).

2) Radiothérapie externe

Les déviations vis-à-vis de la dose planifiée à la prostate au fur et à mesure des fractions sont illustrées sur la figure 11.

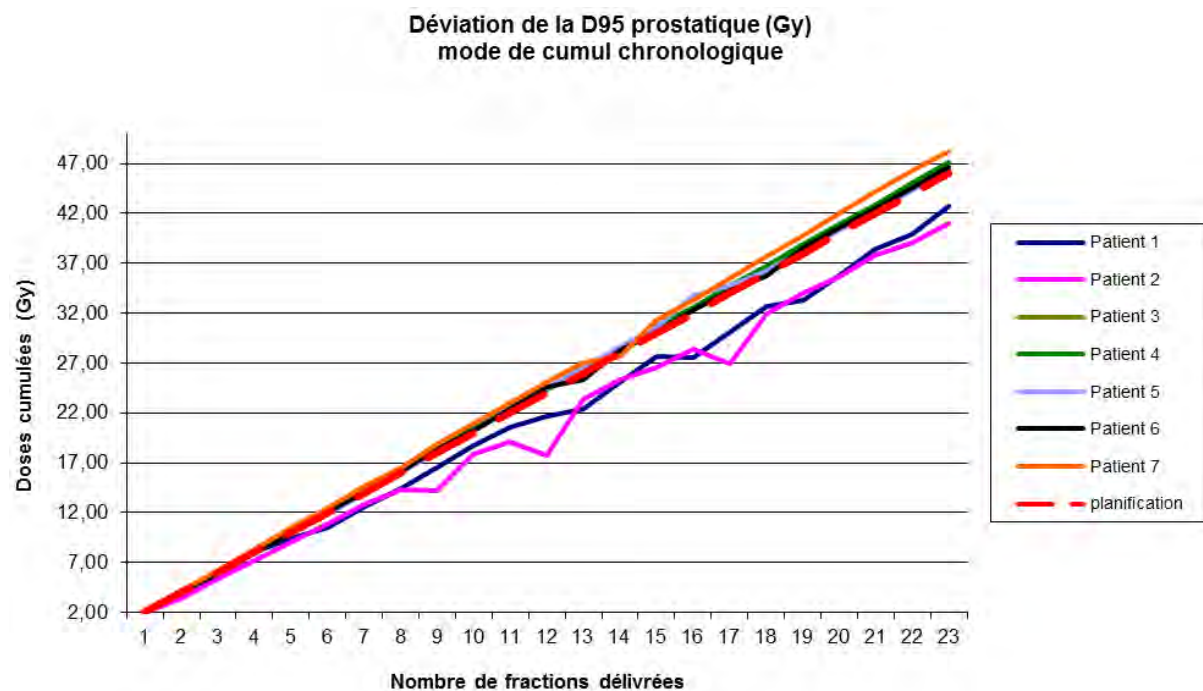
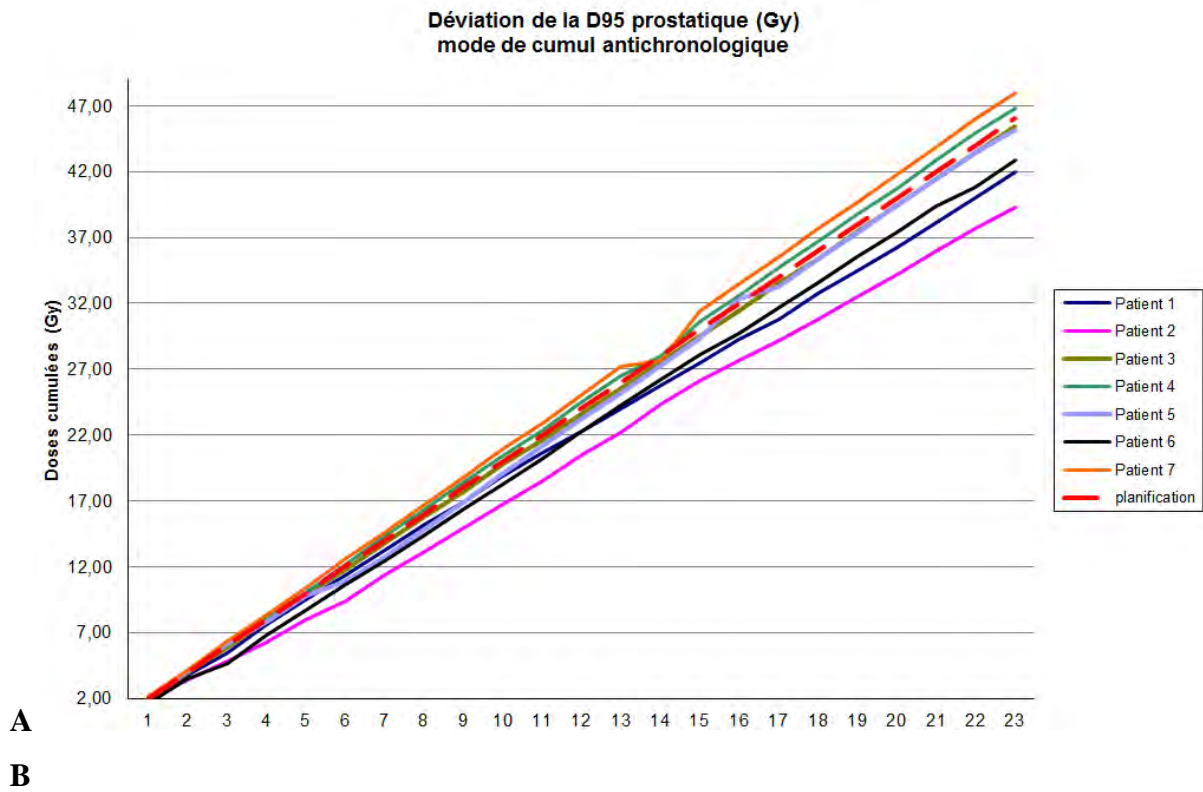


Figure 11 : Déviation de la dose délivrée à la prostate par rapport à la dose planifiée selon la méthode antichronologique (A) ou chronologique (B)

A l'échelle individuelle, on décrit un sous-dosage dans 5 cas sur 8 en méthode antichronologique et dans seulement 2 cas en méthode chronologique. Les sous-dosages sont compris entre -1.33% et -14.51% et les surdosages entre 0.22% et 4.92% (tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison des deux méthodes de cumul vis-à-vis de la D95 prostatique

		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Antichronologique	écart relatif (%)	-8,69	-14,51	-1,33	1,79	-1,77	-6,89	4,25
	écart absolu (Gy)	-4,00	-6,67	-0,61	0,82	-0,81	-3,17	1,96
Chronologique	écart relatif (%)	-7,13	-10,71	1,11	2,46	0,22	1,56	4,92
	écart absolu (Gy)	-3,28	-4,93	0,51	1,13	0,10	0,72	2,26

Sur l'ensemble de la série, on ne retrouve de différence significative entre les D95 planifiées et cumulées ($p=0.2041$ en méthode antichronologique et $p=0.8658$ en méthode chronologique).

Les Histogrammes Doses-Volumes du volume prostatique en technique anti-chronologique sont décrits à la figure 12 :

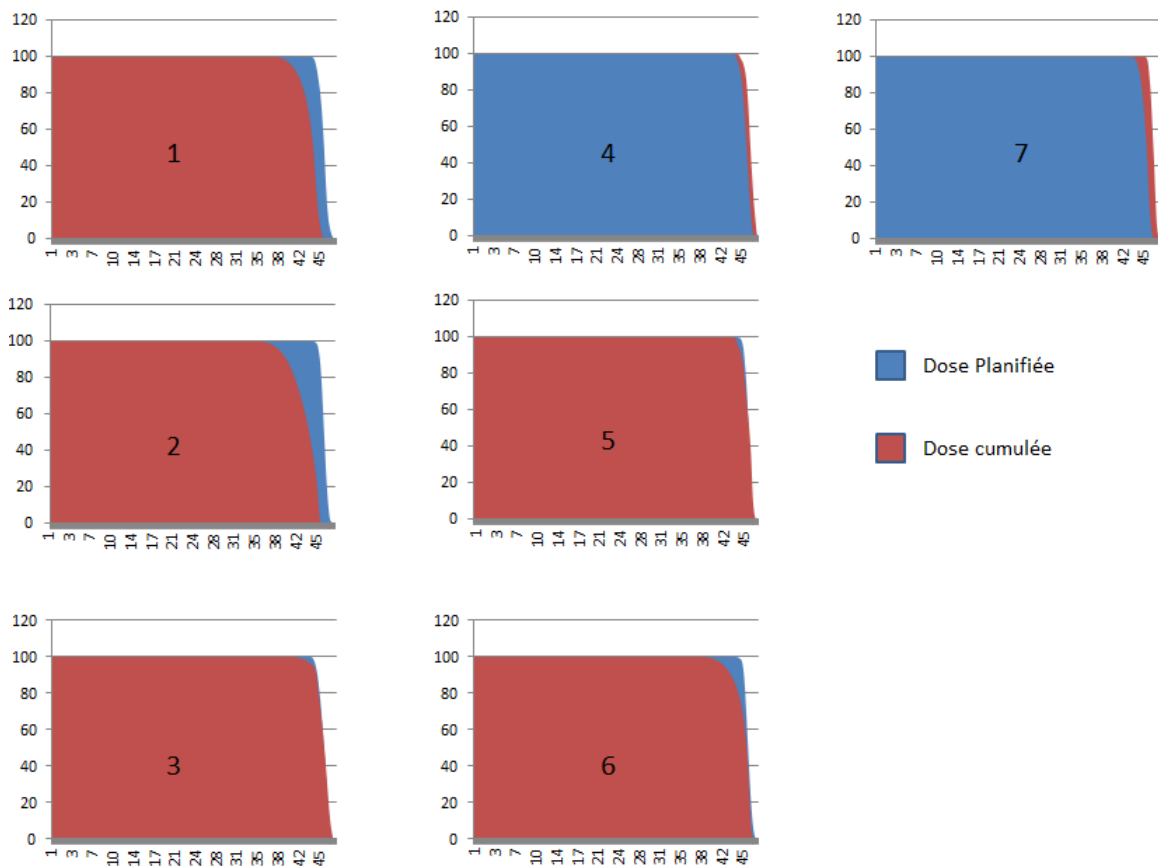
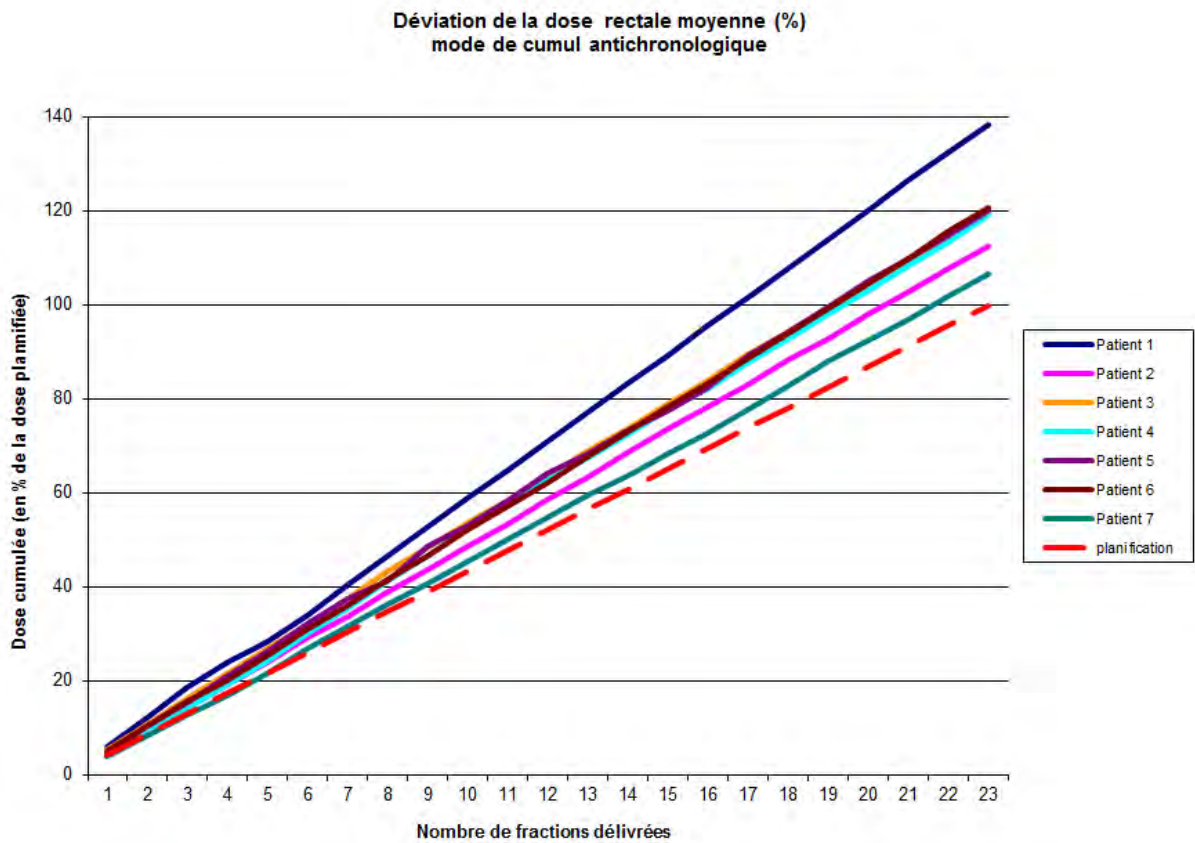


Figure 12 : Comparaison des Histogrammes Doses-Volumes planifiés et cumulés pour la prostate. En abscisse, la dose en Gy, en ordonnée, le pourcentage de volume recevant la dose correspondante.

Les déviations vis-à-vis de la dose planifiée au rectum (moyenne et D1cc) au fur et à mesure des fractions sont illustrées sur les figures 13 et 14 :

A



B

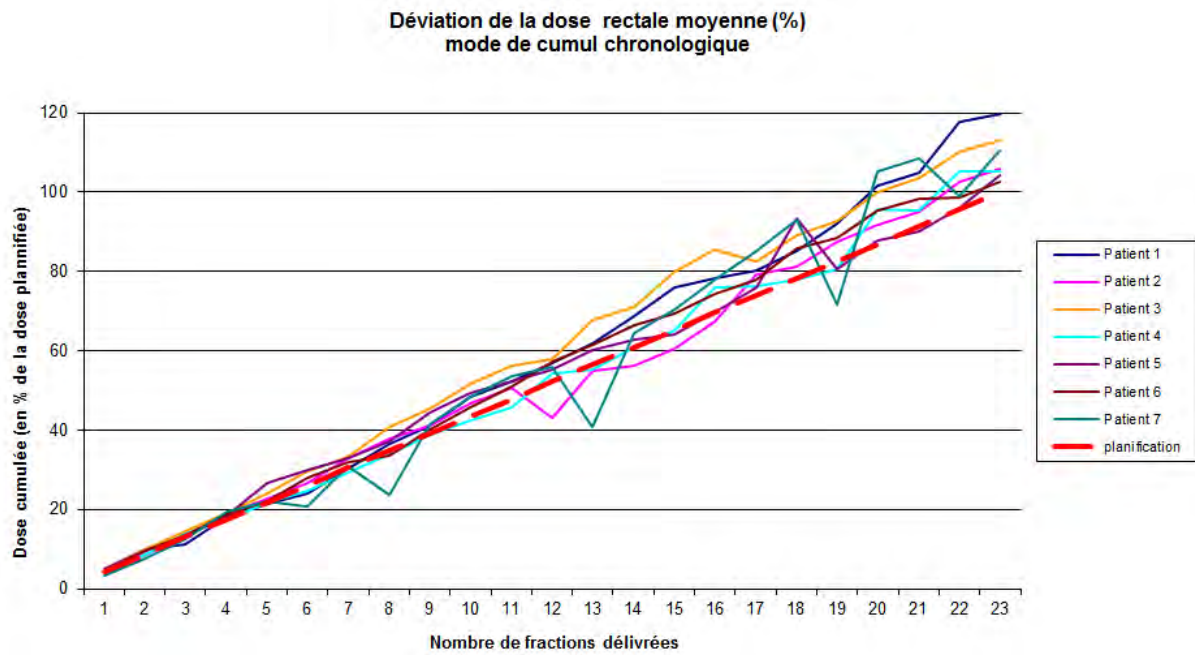
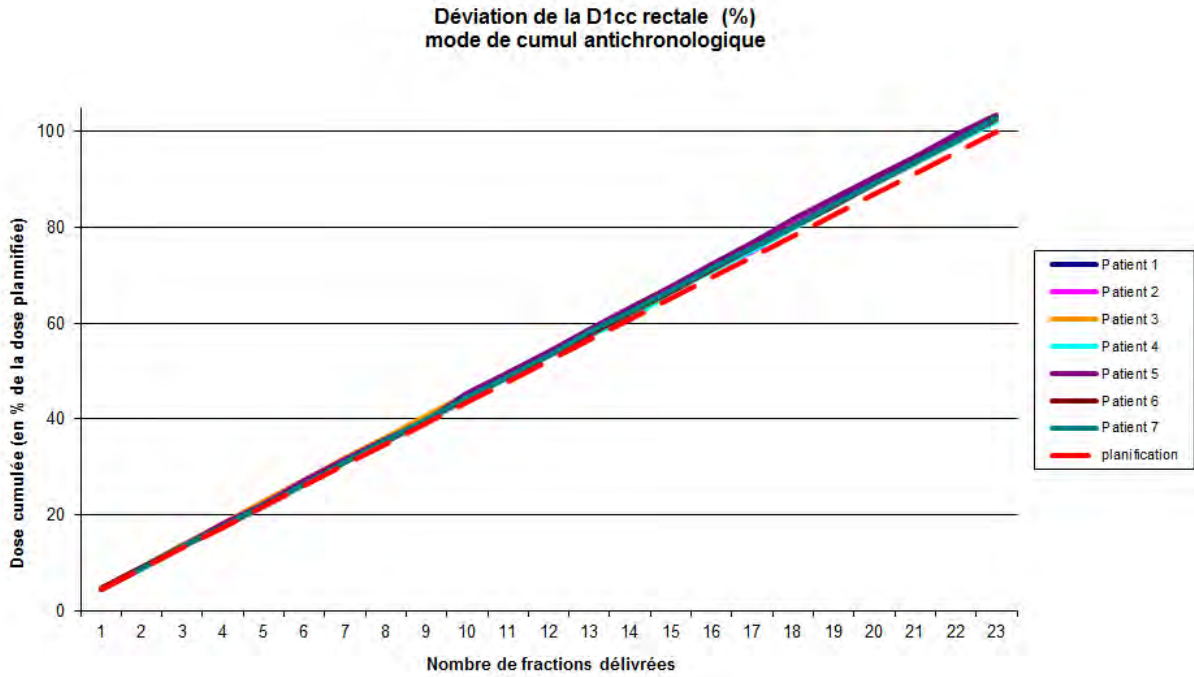


Figure 13 : Déviatiion de la dose moyenne délivrée au rectum par rapport à la dose planifiée selon la méthode antichronologique (A) ou chronologique (B)

A



B

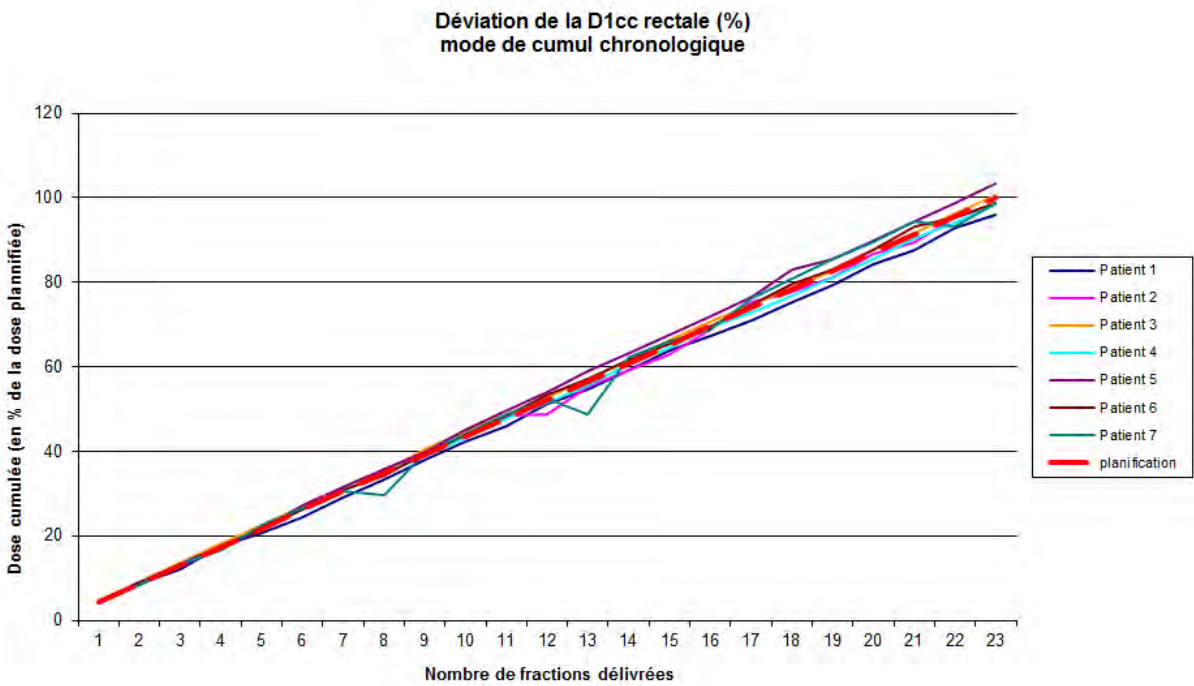


Figure 14 : Déviatiion de la D1cc délivrée au rectum par rapport à la dose planifiée selon la méthode antichronologique (A) ou chronologique (B)

A l'échelle individuelle, on constate des surdosages à la dose rectale moyenne chez tous les patients, compris entre 6.6% et 38.38% en méthode antichronologique et entre 2.74% et 19.53% en méthode chronologique.

La D1cc rectale quant à elle comporte des variations comprises entre 1.97% et 3.56% en méthode antichronologique et -4.18% et 3.34% en méthode chronologique. (Tableau 6)

Tableau 6 : Comparaison des deux méthodes de cumul vis-à-vis de la dose rectale moyenne et de la D1cc rectale.

Ecart relatif (%)		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Antichronologique	Dose rectale moyenne	38,38	12,61	19,58	19,44	20,25	20,82	6,60
	D1cc rectale	3,08	2,67	1,97	2,22	3,56	2,62	2,86
Chronologique	Dose rectale moyenne	19,53	5,88	12,95	5,16	4,29	2,74	10,56
	D1cc rectale	-4,18	-1,56	0,66	-1,55	3,34	-1,31	-1,32

D'un point de vu global, on retrouve une différence significative entre les doses moyennes rectales planifiées et les doses moyennes cumulées selon les deux méthodes de cumul (Dmean planifiée=32.6Gy ; médiane Dmean antichronologique=39.7Gy , p=0.018 ; médiane Dmean Chronologique=35.5, p=0.018).

Concernant la D1cc rectale, une différence significative n'est retrouvée qu'en méthode antichronologique (médiane D1cc planifiée=45.1Gy, médiane D1cc antichronologique=46.4Gy, p=0.018 ; médiane D1cc chronologique=45.2Gy, p=0.8658)

Les Histogrammes Dose-Volume rectaux de chaque patient estimés en technique anti-chronologique sont donnés à la figure 15 :

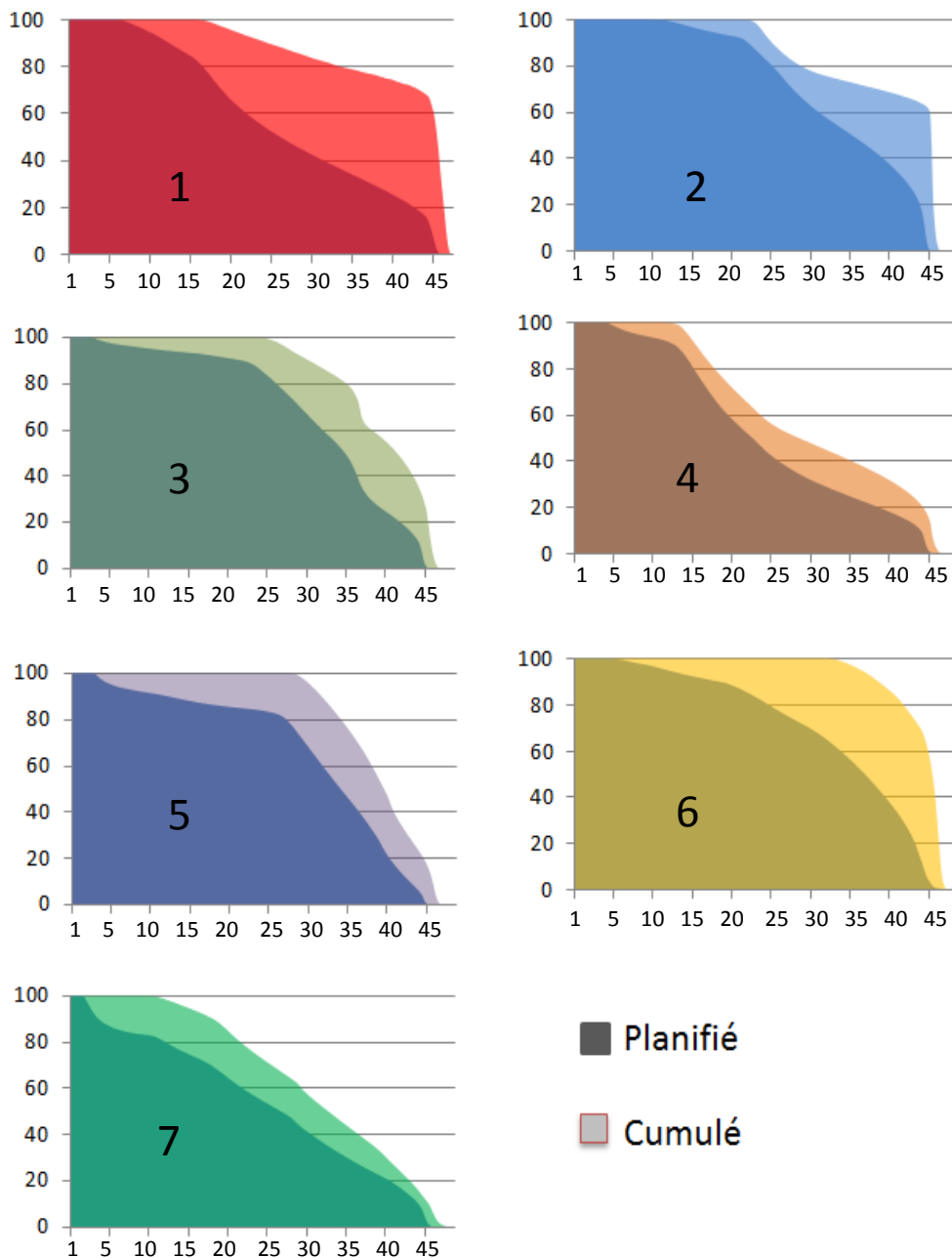


Figure 15 : Comparaison des Histogrammes Doses-Volumes planifiés et cumulés pour le rectum. En abscisse, la dose en Gy, en ordonnée, le pourcentage de volume recevant la dose correspondante.

Concernant la dose moyenne délivrée à la vessie, quelle que soit la méthode de cumul, les doses délivrées sont comprises entre 89.97% et 101.97%.

La D1cc, quant à elle, est comprise entre 92.46% et 100.87% dans l'ensemble de la série. (Tableau 7)

Tableau 7 : Comparaison des deux méthodes de cumul vis-à-vis de la dose vésicale moyenne et de la D1cc vésicale.

Ecart relatif (%)		Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Antichronologique	Dose vésicale moyenne	-10,03	-5,81	-0,58	-1,4	1,97	-4,93
	D1cc vessie	-7,54	-1,54	-3,73	0,44	-0,44	0,87
Chronologique	Dose vésicale moyenne	1,38	-4,07	1,73	-5,94	0,28	-0,27
	D1cc vessie	-2,66	0,88	0,44	-0,67	-1,32	0,87

Aucune différence significative n'est rapportée sur la série dans son ensemble concernant la médiane des Dmean ou des D1cc vésicales.

3) Curiethérapie

Les déviations des doses délivrées par la curiethérapie durant les 5 semaines de radiothérapie externe sont illustrées dans les figures 16 (prostate), 17 (rectum) et 18 (vessie).

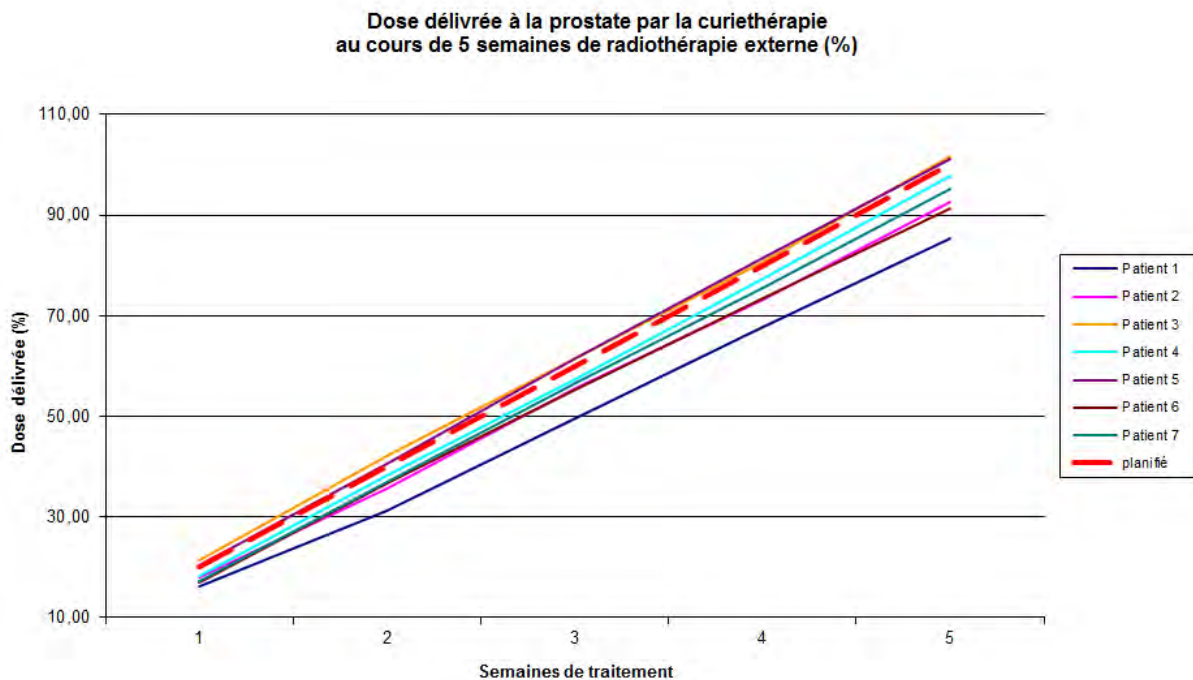
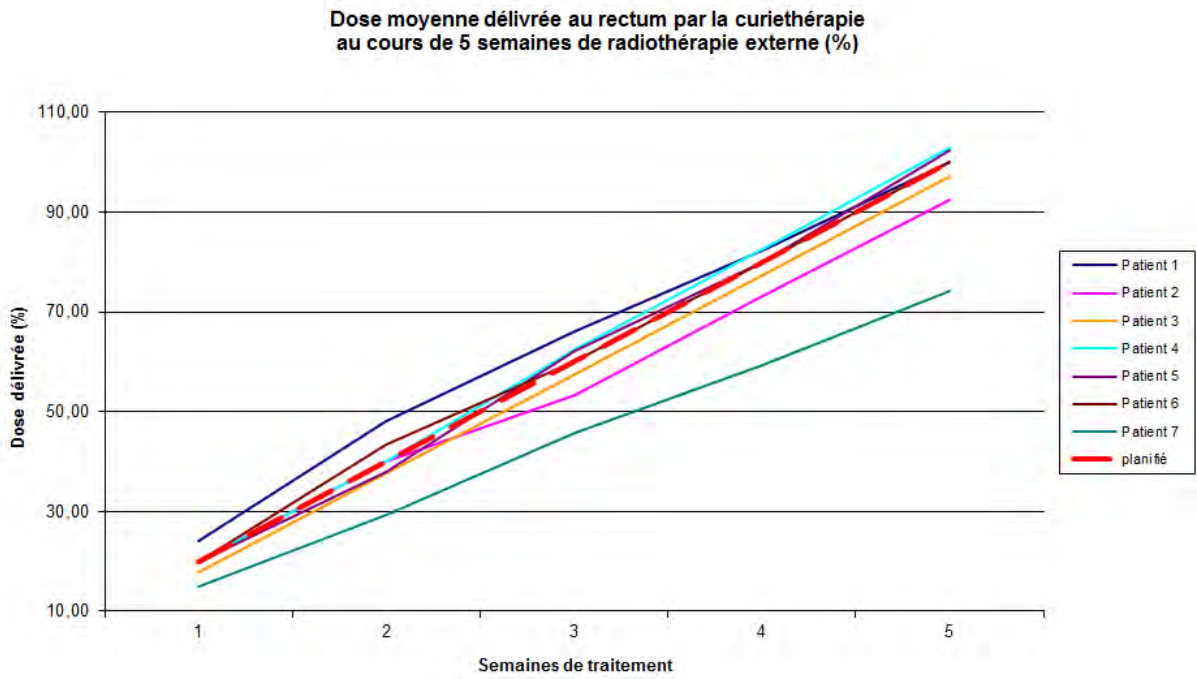


Figure 16 : Déviation de la D95 prostatique délivrée par les 5 semaines de curiethérapie selon la méthode antichronologique.

A



B

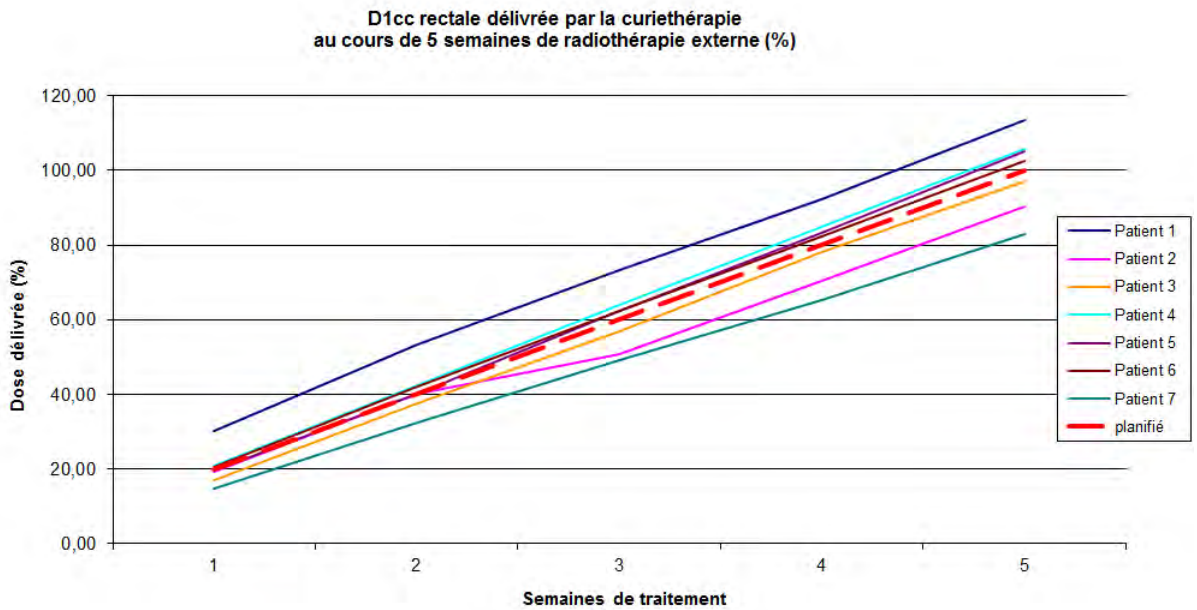
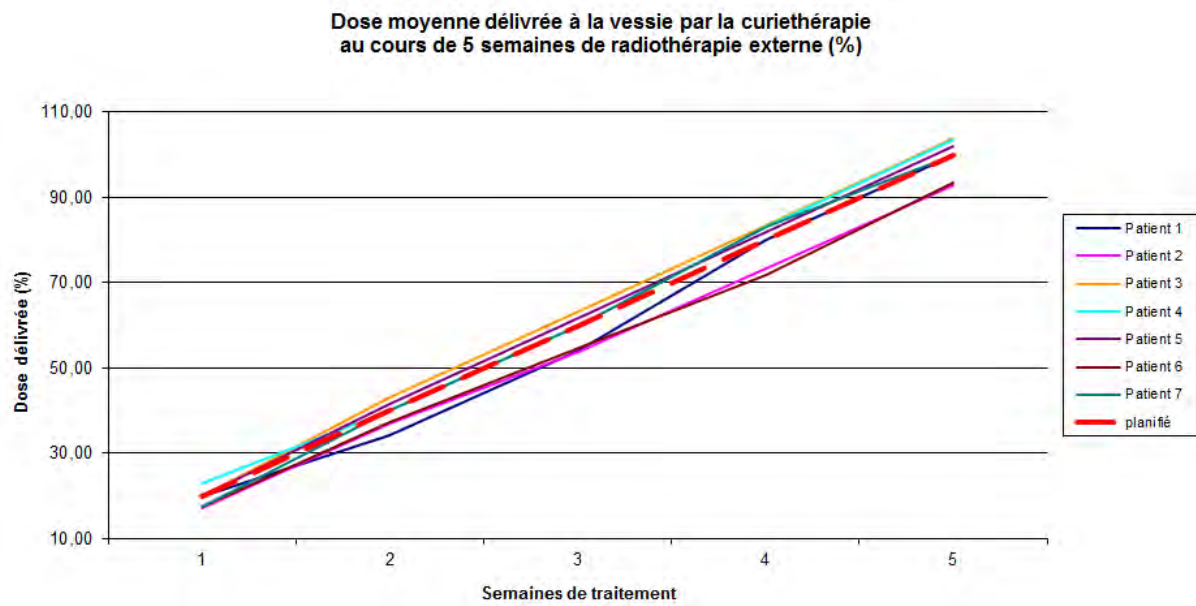


Figure 17 : Déviation de la dose moyenne (A) et D1cc (B) rectal délivrée par les 5 semaines de curiethérapie selon la méthode antichronologique.

A



B

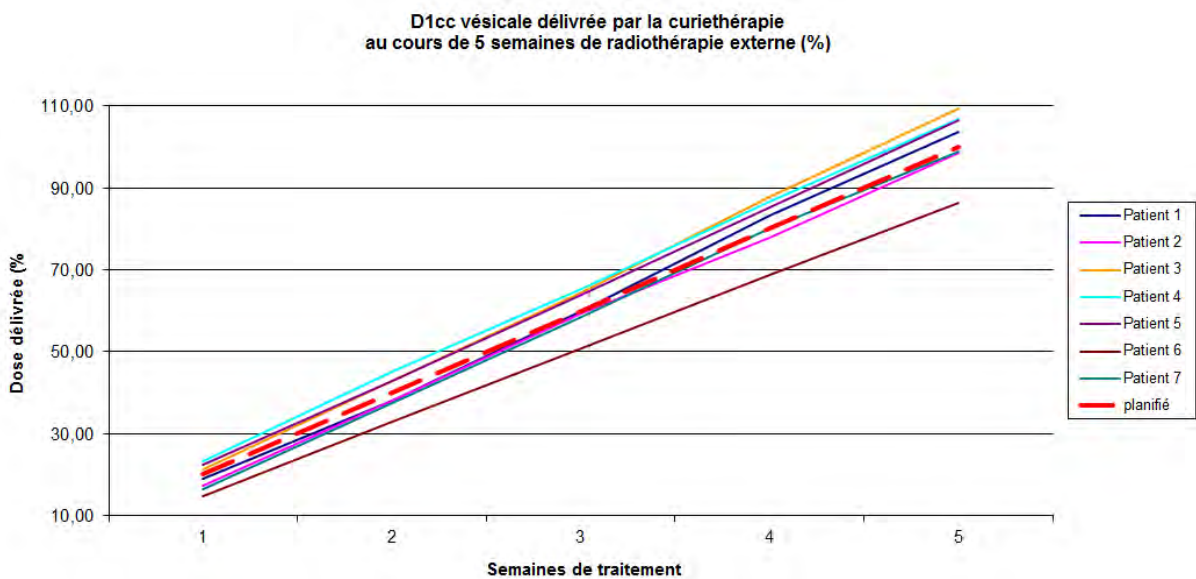


Figure 18 : Déviation de la dose moyenne (A) et D1cc (B) vésicale délivrée par les 5 semaines de curiethérapie selon la méthode antichronologique.

Les sur et sous-dosages individuels liés à la curiethérapie constatés en fin de radiothérapie externe sont synthétisés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Ecart relatifs de la dose délivrée par rapport à la dose planifiée au cours des 5 semaines de curiethérapie.

	Ecart relatif (%)	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Prostate	D95	-14,75	-7,38	1,65	-2,13	1,09	-8,62	-4,92
Rectum	Moyenne	0,00	-7,41	-2,94	2,86	2,38	0,00	-25,81
	D1cc	13,33	-9,56	-2,90	5,75	5,19	2,70	-17,05
Vessie	Moyenne	0,00	-7,14	3,70	3,45	1,85	-6,45	0,00
	D1cc	3,80	-1,54	9,48	6,71	6,42	-13,61	-1,24

Nous n'avons mis en évidence aucune différence globale entre les doses planifiées et cumulées sur l'ensemble de la série. On notera toutefois une tendance globale au sous-dosage de la prostate (médiane D95 planifiée = 14.1 ; médiane D95 cumulée = 13.8, p=0.0630).

4) Cumul de la dose biologique efficace

Les résultats obtenus en doses nominales pour la radiothérapie externe et la curiethérapie ont été convertis en BED et rapportés dans le tableau 9

Tableau 9 : Déviation de la dose biologique efficace au niveau de la D95 prostatique (A), D1cc et la dose moyenne rectale (B) et D1cc et la dose moyenne vésicale (C)

A

Prostate D95	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
BED RTE planifiée	57,12	56,89	57,35	56,66	58,04	57,35	56,66
BED RTE cumulée	48,36	44,26	55,97	58,50	56,20	50,34	61,07
% déviation	-15,33	-22,20	-2,40	3,26	-3,17	-12,21	7,79
BED curie planifiée	59,25	59,25	58,63	71,13	98,00	91,75	97,38
BED curie cumulée	48,00	53,63	59,88	69,25	99,25	82,38	91,75
% déviation	-18,99	-9,49	2,13	-2,64	1,28	-10,22	-5,78
BED totale planifiée	116,37	116,14	115,98	127,79	156,05	149,10	154,04
BED totale cumulée	96,37	97,89	115,85	127,76	155,45	132,72	152,83
% déviation	-17,19	-15,72	-0,11	-0,02	-0,38	-10,99	-0,79

B

Rectum Moyenne	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
BED RTE planifiée	25,49	37,17	32,18	17,40	31,00	38,81	26,61
BED RTE cumulée	48,58	46,62	45,54	26,23	44,47	55,29	30,42
% déviation	90,63	25,42	41,54	50,72	43,44	42,46	14,34
BED curie planifiée	8,00	0,00	4,25	4,88	9,25	0,00	2,38
BED curie cumulée	8,00	0,00	3,63	5,50	9,88	0,00	0,00
% déviation	0,00	0,00	-14,69	12,81	6,75	0,00	-
BED totale planifiée	33,49	37,17	36,43	22,28	40,26	38,81	28,99
BED totale cumulée	56,59	46,62	49,17	31,74	54,35	55,29	30,42
% déviation	68,97	25,42	34,98	42,42	35,01	42,46	4,95

Rectum 1cc	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
BED RTE planifiée	58,23	57,21	57,70	57,30	56,93	58,55	58,39
BED RTE cumulée	61,49	59,99	59,76	59,62	60,64	61,34	61,42
% déviation	5,61	4,87	3,58	4,04	6,51	4,76	5,20
BED curie planifiée	65,12	89,25	109,05	87,70	67,70	67,10	64,40
BED curie cumulée	76,07	79,10	105,40	93,72	72,10	69,38	50,52
% déviation	16,81	-11,38	-3,35	6,86	6,50	3,39	-21,56
BED totale planifiée	123,35	146,46	166,75	145,01	124,64	125,65	122,79
BED totale cumulée	137,56	139,09	165,16	153,34	132,75	130,71	111,94
% déviation	11,52	-5,03	-0,95	5,75	6,51	4,03	-8,83

C

Vessie Moyenne	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
BED RTE planifiée	24,01	34,55	34,95	23,46	36,77	38,81	29,07
BED RTE cumulée	18,80	30,62	34,55	22,73	38,19	35,15	31,39
% déviation	-21,69	-11,39	-1,14	-3,11	3,88	-9,42	7,98
BED curie planifiée	0,00	0,50	0,00	1,13	16,75	2,38	1,13
BED curie cumulée	0,00	0,00	0,50	1,75	17,38	1,13	1,13
% déviation	-	-	-	55,39	3,73	-52,56	0,00
BED totale planifiée	24,01	35,05	34,95	24,58	53,52	41,19	30,20
BED totale cumulée	18,80	30,62	35,05	24,48	55,57	36,28	32,52
% déviation	-21,69	-12,66	0,30	-0,42	3,83	-11,91	7,68

Vessie D1cc	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
BED RTE planifiée	57,58	58,27	58,74	57,58	58,50	59,90	64,87
BED RTE cumulée	49,90	56,66	54,83	58,04	58,04	60,84	65,59
% déviation	-13,33	-2,77	-6,65	0,80	-0,79	1,56	1,11
BED curie planifiée	32,38	64,25	55,50	76,13	99,88	74,88	83,63
BED curie cumulée	32,38	63,00	62,38	82,38	107,38	62,38	82,38
% déviation	0,00	-1,95	12,39	8,21	7,51	-16,69	-1,49
BED totale planifiée	89,96	122,53	114,24	133,71	158,38	134,78	148,50
BED totale cumulée	82,28	119,66	117,21	140,42	165,42	123,22	147,97
% déviation	-8,53	-2,34	2,60	5,02	4,44	-8,58	-0,36

Concernant la D95 prostatique, on observe à l'échelle individuelle des déviations comprises entre 0 et-17.19%. On ne retrouve pas de tendance significative sur l'ensemble de la série avec la radiothérapie externe seule ou la curiethérapie seule. Toutefois, les BED totales cumulées sont significativement différentes des BED totales planifiées (médiane BEDplanifiées=127.8 ; médiane BEDcumulées=127.8 ; p=0.018).

Concernant le rectum, les BEDmoyennes cumulées dévient de 4.95% à 68.97% par rapport aux BED planifiées et les BED1cc de -8.83% à 11.52%.

Sur l'ensemble de la série, on décrit une tendance significative au niveau de la médiane des BED moyennes et des BED1cc délivrées en radiothérapie externe (médianeBEDmoyennes planifiées=31Gy vs médianeBEDmoyennes cumulées=45.5Gy ; p=0.018 ; médianeBED1cc planifiées=57.7G ; médianeBED1cccumulées=60.6 ; p=0.018). On ne retrouve pas de différence significative avec la curiethérapie. En cumulant radiothérapie externe et

curiethérapie, seule les BED moyennes sont significativement différentes des BED attendues (Médiane BEDplanifiées=36.4Gy ; médiane BEDcumulées=49.2Gy : p=0.018).

Concernant la vessie, les déviations individuelles sont comprises entre -21% et 7.68% en BED moyennes et entre -8.58% et 5.02% en BED1cc. A noter que les BED moyennes sont assez faibles et de ce fait, les écarts absolus en Gy sont très faibles.

On ne montre aucune différence significative au niveau des déviations de dose au niveau de la série entière.

5) Toxicité aigue

Les toxicités aiguës et tardives précoces sont données à titre indicatif dans le tableau 10

Tableau 10 : Toxicités urinaires et digestives aiguës et tardives précoces

Patients	1	2	3	4	5	6	7
Toxicité digestive fin de traitement	0	0	1	0	0	0	0
Toxicité digestive aux dernières nouvelles	0	0	1	0	2	0	0
Toxicité urinaire fin de traitement	1	1	2	1	1	0	2
Toxicité urinaire aux dernières nouvelles	1	1	1	0	1	0	1

Les toxicités urinaires correspondent dans l'ensemble à une augmentation de la fréquence des mictions d'idiurnes, nocturnes et des urgences mictionnelles. On rapporte également des brûlures mictionnelles modérées. Tous les patients bénéficiaient d'un traitement par alpha-bloquant instauré dans les suites immédiates de la curiethérapie. Aucun trouble urinaire obstructif significatif n'a été rapporté. Aucun traitement anti-inflammatoire ou anticholinergique n'a été prescrit.

Les toxicités digestives correspondent généralement à des selles molles et plus fréquentes. Une toxicité tardive précoce de grade II à type d'épreinte a été décrite chez le patient 5.

6) Résultats carcinologiques

Les taux de PSA initiaux, à 3 mois et 9 mois sont synthétisés dans le tableau 11.

On rappelle qu'aucun patient n'a reçu d'hormonothérapie dans cette série.

Tableau 11 : Taux de PSA totaux initiaux, à 3 mois et à 9 mois du traitement

Patients	1	2	3	4	5	6	7
PSA intial	8,23	6,69	6,17	8,34	10,93	5,4	5,82
PSA 3 mois	3,9	0,36	0,506	0,19	0,98	1,42	0,59
PSA 9 mois	1,92	0,28	0,22	-	-	-	0,62

V/ DISCUSSION

Concernant la D95 prostatique, cette étude n'a pas retrouvé de surdosage significatif mais des sous-dosages importants pouvant aller jusqu'à -14% en dose nominale et -22% en BED pour la radiothérapie externe et la curiethérapie prises séparément. En cumulant les deux techniques les sous-dosages atteignaient -17.19%.

Cette déviation apparaît plus importante exprimée en BED car une dose reçue plus faible avec un nombre de fractions fixe engendre des doses par fractions plus faibles et donc un effet biologique moins important, ce d'autant qu'il s'agit d'un tissu à rapport α/β faible (concept de « *double trouble* »).

Ce résultat peut s'expliquer par la forte sensibilité de la position de la prostate vis-à-vis du volume rectal. En effet, lors de la réalisation des scanners de planification, une attention extrême est portée à la vacuité rectale. Lors des séances de radiothérapie, les variations importantes, estimées visuellement, ne sont pas tolérées et la séance n'est réalisée qu'après vidange rectale. Toutefois, de petites variations, jugées acceptables, peuvent se cumuler au fil du traitement. Celles-ci se font généralement dans le sens d'une augmentation du diamètre rectal dans le sens antéro-postérieur, augmentant de fait le volume de rectum inclus dans l'isodose de traitement et poussant, dans le même temps, la partie antérieure de la prostate en dehors du volume de traitement. Lors de la réalisation du CBCT de pré-traitement, les manipulateurs priorisent le recalage rigide sur la prostate pour appliquer et déplacent en fonction la table de traitement. Toutefois, les champs de traitement étant étendus aux aires pelviennes, un compromis est souvent nécessaire.

Les D95 prostatiques rapportées dans cette étude correspondent aux doses minimales délivrées à l'ensemble de la prostate et sont du même ordre de grandeur, exprimée en BED, que pour une irradiation externe exclusive de 78Gy en 39 fractions de 2Gy. Toutefois, il faut garder à l'esprit que la curiethérapie apporte une dose très hétérogène avec des zones de surdosages pouvant atteindre des BED extrêmement importantes au contact des sources radioactives tandis que lors d'une radiothérapie externe exclusive, la dose est délivrée de façon homogène. Ainsi, les doses moyennes sont plus élevées avec l'association radiothérapie externe + curiethérapie, qu'en radiothérapie externe exclusive (60,61).

Les résultats concernant la dose rectale moyenne montrent un surdosage à la dose moyenne rectale chez tous nos patients, pouvant aller jusqu'à +69% en BED. La participation de la curiethérapie à ce surdosage est minime ce qui semble logique étant donné la distance qui

sépare la majorité du volume rectal des sources radioactives et de la décroissance rapide de leur débit de dose.

La déviation retrouvée en dose nominale est majorée lorsqu'on exprime la dose en BED du fait d'une dose par fraction augmentée dans un tissu à rapport α/β faible et donc sensible au fractionnement.

Concernant la dose maximale reçue dans 1cc de rectum, on retrouve une augmentation constante mais faible en lien avec la radiothérapie externe (de l'ordre de +5% en BED) et beaucoup plus hétérogène avec la curiethérapie (+17% à -22%). En cumulant les deux techniques, les D1cc sont comprises entre 112Gy et 165Gy avec des déviations allant de -9% à +12% par rapport à la dose attendue.

La faible participation de la radiothérapie externe aux variations de la D1cc était recherchée lors de la planification dosimétrique par la création d'un volume d'optimisation « overlap 110Gy » correspondant au volume rectal inclus dans l'isodose 110Gy de la curiethérapie de la dosimétrie définitive à J30, et dans lequel, aucun point chaud (>46Gy) n'était toléré.

Les résultats obtenus semblent tout à fait cohérents avec la pratique clinique car la D1cc est anatomiquement reçue par l'interface recto-prostatique qui est relativement peu sensible aux variations anatomiques. Par contre, la dose moyenne est, quant à elle, très fortement impactée par les variations du volume rectal. Les petites variations de volume, jugées acceptables, peuvent se cumuler au fil du traitement, augmentant le volume de rectum inclus dans l'isodose de traitement.

Concernant la vessie, on ne retrouve pas de surdosage significatif (-21.69% à +7.68%) en terme de dose moyenne. La participation de la curiethérapie à cette dose moyenne était marginale du fait du faible volume vésical compris dans les fortes isodoses. La D1cc est peu impactée avec des variations allant de -8.58% à +5.02%

Les résultats obtenus pour la curiethérapie sur 5 semaines nous semblent suffisamment fiables pour être extrapolés à l'ensemble de la dose délivrée. Bien sûr, les variations anatomiques constatées sur les CBCT correspondent à un instant donné qui n'est pas forcément représentatif de la position moyenne de chaque organe au cours du temps. Toutefois, ils documentent de façon itérative les déplacements et variations volumiques possibles lors d'une curiethérapie, ce qui à notre connaissance n'a jamais été publié.

Il est difficile de comparer nos résultats avec ceux d'études antérieures tant il en existe peu. Les quelques études publiées rapportant des dosimétries cumulatives après recalages déformables concernent principalement le traitement des cancers du col utérin (62–64). On notera toutefois une publication récente de Thor et al, proche de notre propre travail (65). Dans leur étude, les auteurs ont comparé, chez neuf patients traités pour un cancer prostatique, les dosimétries prévisionnelles de la prostate et de la vessie, et les dosimétries cumulatives réalisées à partir de scanners répétés au long du traitement et après recalage déformable. Ils rapportaient des sous-dosages significatifs de la prostate et de la vessie avec des variations de volumes très importantes mais hétérogènes selon la méthode utilisée (délinéation automatique ou par le radiothérapeute).

Les statistiques réalisées concernaient la série prise dans son ensemble. Elles renseignent sur les tendances systématiques entre planification et mesure incrémentale (comme le surdosage de la dose moyenne rectale observée chez tous les patients). Toutefois, l'intérêt de ce type d'étude est de générer des données individuelles afin de pouvoir réaliser une prise en charge individualisée. Malheureusement, nous n'avons pas généré suffisamment de données pour réaliser une estimation robuste du bruit de fond de la méthode employée et donc d'un seuil de significativité des déviations individuelles observées. Ces dernières doivent donc être interprétées en fonction de leur pertinence clinique.

La toxicité aigüe n'est rapportée dans notre étude qu'à titre indicatif. En effet, la toxicité rectale très faible est un des avantages de cette technique qui permet de mieux épargner le rectum qu'un traitement exclusif par radiothérapie externe en RCMI. On notera que le patient 3 qui était le seul à présenter une toxicité de grade I en fin de traitement, était celui qui avait la D1cc rectale exprimée en BED, la plus élevée. On précise également que la dose à la vessie (assez basse dans notre étude) n'est probablement pas le paramètre le plus pertinent pour documenter la toxicité urinaire. En effet, la dose à l'urètre semble être plus pertinente. Toutefois, il n'est pas possible à ce jour de connaître avec précision la position de l'urètre sur un scanner et a fortiori sur un CBCT sans sonder le patient.

Par ailleurs, les résultats concernant les PSA sont très immatures (18 mois de recul maximum). Aucune conclusion ne peut être tirée de cette série mais elle peut donner une idée de la cinétique de baisse du PSA, plus rapide et probablement plus profonde qu'en radiothérapie exclusive (66).

Concernant la robustesse et l'exactitude des BED données, il faut considérer l'incertitude que génère chaque étape de la méthodologie de calcul. Tout d'abord, l'utilisation des CBCTs à des fins dosimétriques a été contrôlée par une courbe d'étalonnage des unités HOUNSFIELD (données non rapportées). Concernant la technique de déformation élastique, c'est la méthode des démons qui a été utilisée car nous la considérons comme une des méthodes les plus validées. La qualité des déformations a été systématiquement contrôlée en comparant les volumes déformés (prostate, rectum, vessie) aux contours du radiothérapeute de chaque CBCT, pour chaque patient. Des indices de recouvrement DICE montraient une bonne corrélation entre les contours déformés et ceux du radiothérapeute en ce qui concerne la prostate et la vessie (DICE médian=0.9). On notera que le recalage rigide permet également un recouvrement excellent (DICE médian=0.95) ce paraît tout à fait cohérent car la prostate se déforme peu mais subit essentiellement des déplacements. Les scores de DICE du rectum étaient moins bons ce qui peut s'expliquer par la difficulté du logiciel à le délimiter avec précision. Ceci peut être dû à des variations anatomiques très importantes et aux limites anatomiques de la paroi rectale parfois difficiles à distinguer. En effet, contrairement au scanner, la présence de gaz intra rectal génère beaucoup d'artéfacts de durcissement (Figure 19).

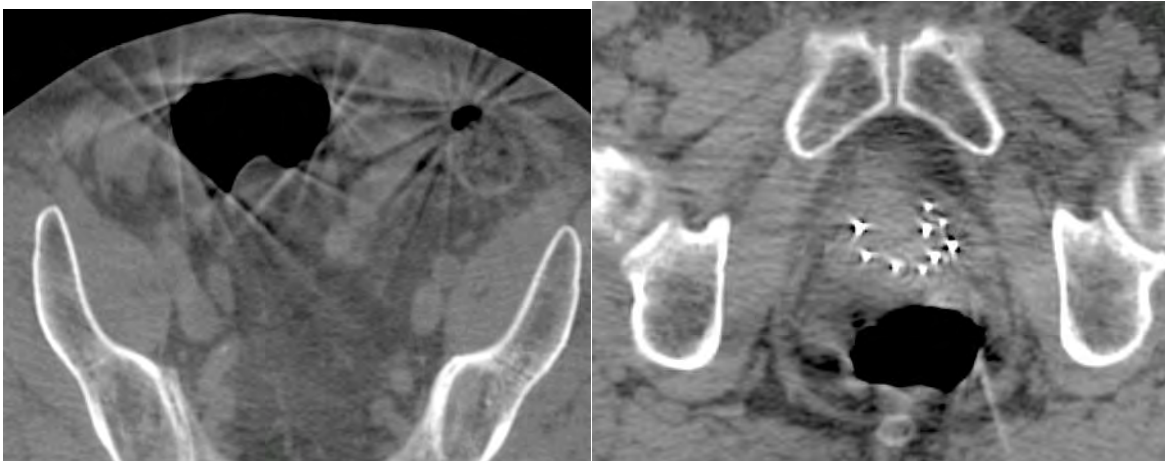


Figure 19 : Exemples d'artéfacts de durcissement liés à la présence de gaz digestifs

Concernant la méthode de cumul des matrices de doses, plusieurs techniques chronologiques et anti-chronologiques ont été testées. Elles donnaient des résultats concordants avec une erreur aléatoire plus importante en méthode chronologique. De même, en méthode chronologique, une erreur générée sur un CBCT est reconduite sur le suivant, ce qui peut la

maximiser. C'est donc la méthode anti-chronologique, réputée plus fiable, qui a été choisie pour les calculs de BED.

Certains travaux parmi les plus récents qui se sont intéressés au calcul de la BED d'une association « radiothérapie externe + curiethérapie » avaient recours à des logiciels internes programmés pour transposer en dose BED la dose nominale de chaque voxel de la dosimétrie (64,67). En procédant ainsi, il est possible de réaliser une somme de plans qui fusionne les matrices de dose de la radiothérapie externe et de la curiethérapie et d'obtenir des isodoses cumulées directement en BED. Le logiciel MIRADA® utilisé dans notre étude ne nous a pas permis le calcul de la BED voxel par voxel. Nous n'avons pas développé de logiciel spécifique pour transposer en BED la dose rapportée dans chaque voxel. Ainsi, nous avons traité séparément la curiethérapie et la radiothérapie externe. Cela peut générer une incertitude supplémentaire sur la position réelle de chaque voxel et donc de la dose qui s'y rapporte.

Enfin, la formule et les paramètres radiobiologiques utilisés pour les transpositions des doses nominales en BED ne fait pas consensus. C'est pourquoi nous avons utilisé une publication spécifique aux cas des associations curiethérapie par I125 / Radiothérapie externe. Cette formule très complète prend en compte la repopulation tumorale. Pour des raisons de simplification, un rapport α/β unique, égal à 3, a été choisi pour le rectum, la prostate et la vessie. Des simulations ont été effectuées avec plusieurs valeurs d' α/β et l'impact du changement de valeur s'avérait extrêmement faible sur la curiethérapie mais plus importante pour la radiothérapie externe (données non rapportées).

A titre d'exemple, une radiothérapie de 46Gy en 23 fractions de 2Gy équivaut à une BED de :
-59.6Gy avec $\alpha/\beta=3$ et prise en compte de la repopulation tumorale (formule de l'étude)
-75Gy avec $\alpha/\beta=2$ et prise en compte de la repopulation tumorale
-92Gy avec $\alpha/\beta=2$ sans prise en compte de la repopulation tumorale (formule couramment utilisée pour sa simplicité)

C'est pourquoi les BED calculées dans cette étude peuvent paraître plus basses que celles que l'on peut retrouver dans certaines publications. Il ne s'agit pas pour autant d'un sous-dosage clinique ou d'un biais de mesure méthodologique.

VI/ CONCLUSION

L'association Curiethérapie prostatique – Radiothérapie externe pelvienne semble être une des stratégies thérapeutiques conférant les meilleurs taux de survie sans récives biologiques pour le traitement des adénocarcinomes prostatiques de risques intermédiaires et hauts, cela au prix d'une majoration modérée mais significative des toxicités digestives et urogénitales. Plusieurs études prospectives de grande ampleur et de hauts niveaux de preuve sont en cours et permettront d'appuyer les excellents résultats carcinologiques de cette association et d'en préciser la place dans l'arsenal thérapeutique.

Du fait de la haute précision nécessaire à l'utilisation de ces techniques et de la facilité de réaliser des imageries de contrôle tout au long des traitements, des stratégies de radiothérapies adaptatives émergent en radiothérapie externe (au niveau de la tête et du cou et du pelvis féminin notamment).

A notre connaissance, aucune équipe n'a publié de résultats sur l'estimation de la dose réellement reçue, fraction après fraction, au niveau de la cible prostatique et des organes critiques (rectum, vessie) par recalage déformable. De même, aucune étude n'a publié de résultats d'intégration de la dosimétrie cumulative de la curiethérapie et de la radiothérapie externe afin d'estimer les doses réellement délivrées en terme de dose biologique efficace.

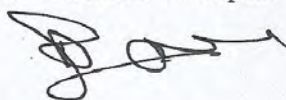
Notre étude sur sept patients a montré qu'il était faisable d'estimer la dose cumulée aux différents volumes au cours de la radiothérapie par recalage tridimensionnel déformable.

Nous avons rapporté une diminution modérée de la dose délivrée à la prostate, une majoration des faibles doses délivrées au rectum et une dose à la vessie relativement conforme aux prévisions.

Nous ne disposons pas d'assez de recul pour en tirer des conclusions en termes de survie sans rechute ou de toxicité tardive. La toxicité aigüe semble, quant à elle, tout à fait classique vis à vis des deux types de traitements.

Du fait de la lourdeur de cette approche de sommation tridimensionnelle par recalage déformable et du faible impact clinique attendu, nous n'envisageons pas, à l'heure actuelle, de changer nos pratiques. Toutefois, l'expérience acquise au cours de ce travail permettra de faire partie des centres précurseurs en termes d'escalade de dose par association Curiethérapie – Radiothérapie externe dans le traitement des adénocarcinomes de prostate.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

Pr Elisabeth MOYAL - RADIOThERAPIE
IUCT - ONCOPOLE
1 avenue Irène Joliot-Curie
31059 TOULOUSE CEDEX 8
RPPS 10004888135
Tél. 05 31 15 84 27



VII/ BIBLIOGRAPHIE

1. Michalski J, Winter K, Roach M, Markoe A, Sandler HM, Ryu J, et al. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2012;83(3):e363-370.
2. Kok D, Gill S, Bressel M, Byrne K, Kron T, Fox C, et al. Late toxicity and biochemical control in 554 prostate cancer patients treated with and without dose escalated image guided radiotherapy. *Radiother Oncol.* mai 2013;107(2):140-6.
3. Goldner G, Dimopoulos J, Kirisits C, Pötter R. Moderate dose escalation in three-dimensional conformal localized prostate cancer radiotherapy: single-institutional experience in 398 patients comparing 66 Gy versus 70 Gy versus 74 Gy. *Strahlenther Onkol.* juill 2009;185(7):438-45.
4. D'Ambrosio DJ, Pollack A, Harris EER, Price RA, Verhey LJ, Roach M, et al. Assessment of external beam radiation technology for dose escalation and normal tissue protection in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2008;70(3):671-7.
5. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2009;74(5):1405-18.
6. Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol.* juin 2015;141(6):1063-71.
7. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MFH, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* janv 2014;110(1):104-9.
8. Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD, van Leenders GJLH, Slot A, Dielwart MFH, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2008;72(4):980-8.
9. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2011;79(5):1310-7.
10. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* avr 2014;15(4):464-73.
11. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 1 mars 2010;28(7):1106-11.
12. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset J-M, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2011;80(4):1056-63.

13. Creak A, Hall E, Horwich A, Eeles R, Khoo V, Huddart R, et al. Randomised pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer*. 6 août 2013;109(3):651-7.
14. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 oct 2000;48(3):635-42.
15. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol*. nov 2009;93(2):153-67.
16. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 août 2005;62(5):1297-308.
17. de Crevoisier R, Fiorino C, Dubray B. [Dosimetric factors predictive of late toxicity in prostate cancer radiotherapy]. *Cancer Radiother*. oct 2010;14(6-7):460-8.
18. Blanchard P, Chapet O. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: rectum]. *Cancer Radiother*. juill 2010;14(4-5):354-8.
19. Pointreau Y, Atean I, Durdix C. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: bladder]. *Cancer Radiother*. juill 2010;14(4-5):363-8.
20. Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, de Jong R, Remeijer P, Sonke J-J, et al. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2008;70(1):75-82.
21. Dolezel M, Odrázka K, Zouhar M, Vaculikova M, Sefrova J, Jansa J, et al. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. avr 2015;191(4):338-46.
22. Wilcox SW, Aherne NJ, Benjamin LC, Wu B, de Campos Silva T, McLachlan CS, et al. Long-term outcomes from dose-escalated image-guided intensity-modulated radiotherapy with androgen deprivation: encouraging results for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1519-23.
23. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 juill 2005;62(4):965-73.
24. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters STH, Incrocci L, Lebesque JV. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2007;67(5):1418-24.
25. Valicenti RK, Michalski JM, Bosch WR, Gerber R, Graham MV, Cheng A, et al. Is weekly port filming adequate for verifying patient position in modern radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 sept 1994;30(2):431-8.

26. Soffen EM, Hanks GE, Hwang CC, Chu JC. Conformal static field therapy for low volume low grade prostate cancer with rigid immobilization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* janv 1991;20(1):141-6.
27. Song PY, Washington M, Vaida F, Hamilton R, Spelbring D, Wyman B, et al. A comparison of four patient immobilization devices in the treatment of prostate cancer patients with three dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 1996;34(1):213-9.
28. Goitein M. Calculation of the uncertainty in the dose delivered during radiation therapy. *Med Phys.* oct 1985;12(5):608-12.
29. Kutcher null, Mageras null, Liebel null. Control, Correction, and Modeling of Setup Errors and Organ Motion. *Semin Radiat Oncol.* avr 1995;5(2):134-45.
30. Tinger A, Michalski JM, Cheng A, Low DA, Zhu R, Bosch WR, et al. A critical evaluation of the planning target volume for 3-D conformal radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 1998;42(1):213-21.
31. Rasch C, Steenbakkers R, van Herk M. Target definition in prostate, head, and neck. *Semin Radiat Oncol.* juill 2005;15(3):136-45.
32. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer.* 14 févr 2005;92(3):488-98.
33. Qin A, Sun Y, Liang J, Yan D. Evaluation of online/offline image guidance/adaptation approaches for prostate cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2015;91(5):1026-33.
34. Onozato Y, Kadoya N, Fujita Y, Arai K, Dobashi S, Takeda K, et al. Evaluation of on-board kV cone beam computed tomography-based dose calculation with deformable image registration using Hounsfield unit modifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2014;89(2):416-23.
35. Stock M, Pasler M, Birkfellner W, Homolka P, Poetter R, Georg D. Image quality and stability of image-guided radiotherapy (IGRT) devices: A comparative study. *Radiother Oncol.* oct 2009;93(1):1-7.
36. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* nov 2010;11(11):1066-73.
37. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* févr 2012;109 Suppl 1:22-9.
38. Thames HD. Fractionation in Radiation Therapy On the origin of dose fractionation regimens in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology.* 1 janv 1992;2(1):3-9.

39. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 1999;44(4):747-8.
40. Cosset J-M, Haie-Meder C. [Brachytherapy for prostate cancer: high dose rate or low-dose rate?]. *Cancer Radiother.* déc 2005;9(8):610-9.
41. Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, Stephans KL, Tendulkar RD, Ulchaker J, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2015;92(4):884-93.
42. Martinez E, Daidone A, Gutierrez C, Pera J, Boladeras A, Ferrer F, et al. Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: long-term outcomes in a 700 patient cohort. *Brachytherapy.* avr 2015;14(2):166-72.
43. Cosset J-M, Hannoun-Lévi J-M, Peiffert D, Delannes M, Pommier P, Pierrat N, et al. [Permanent implant prostate cancer brachytherapy: 2013 state-of-the art]. *Cancer Radiother.* avr 2013;17(2):111-7.
44. Pieters BR, van de Kamer JB, van Herten YRJ, van Wieringen N, D'Olieslager GM, van der Heide UA, et al. Comparison of biologically equivalent dose-volume parameters for the treatment of prostate cancer with concomitant boost IMRT versus IMRT combined with brachytherapy. *Radiother Oncol.* juill 2008;88(1):46-52.
45. Hermesse J, Biver S, Jansen N, Lenaerts E, Nickers P. Dosimetric comparison of high-dose-rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy as a boost to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2010;76(1):269-76.
46. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2006;64(2):527-33.
47. Miles EF, Nelson JW, Alkaiissi AK, Das S, Clough RW, Broadwater G, et al. Biologically effective dose (BED) correlation with biochemical control after low-dose rate prostate brachytherapy for clinically low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2010;77(1):139-46.
48. Stock RG, Cahlon O, Cesaretti JA, Kollmeier MA, Stone NN. Combined modality treatment in the management of high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2004;59(5):1352-9.
49. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayes IS, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 20 févr 2005;23(6):1192-9.
50. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* mai 2012;103(2):217-22.

51. Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, Kollmeier MA, Pei X, Cohen G, et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* sept 2014;114(3):360-7.
52. Hsu I-C, Bae K, Shinohara K, Pouliot J, Purdy J, Ibbott G, et al. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG 0321. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2010;78(3):751-8.
53. Orio PF, Nguyen PL, Buzurovic I, Cail DW, Chen Y-W. The decreased use of brachytherapy boost for intermediate and high-risk prostate cancer despite evidence supporting its effectiveness. *Brachytherapy.* 14 juin 2016;
54. Liss AL, Abu-Isa EI, Jawad MS, Feng FY, Vance SM, Winfield RJ, et al. Combination therapy improves prostate cancer survival for patients with potentially lethal prostate cancer: The impact of Gleason pattern 5. *Brachytherapy.* août 2015;14(4):502-10.
55. Mallet F, Wdowczyk D, Bruna A, Villena P, Herard A, Amory J-P, et al. [Feasibility and toxicity of a single fraction high-dose-rate brachytherapy followed by a course of EBRT for localized prostate cancer: a retrospective study. The Polyclinique Courlancy experience]. *Cancer Radiother.* janv 2010;14(1):11-8.
56. Morton GC. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J Contemp Brachytherapy.* oct 2014;6(3):323-30.
57. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert F-A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol.* juin 2013;107(3):325-32.
58. Palvai S, Harrison M, Shibu Thomas S, Hayden K, Green J, Anderson O, et al. Timing of High-Dose Rate Brachytherapy With External Beam Radiotherapy in Intermediate and High-Risk Localized Prostate Cancer (THEPCA) Patients and Its Effects on Toxicity and Quality of Life: Protocol of a Randomized Feasibility Trial. *JMIR Res Protoc.* 2015;4(2):e49.
59. Sanguineti G, Marcenaro M, Franzone P, Foppiano F, Vitale V. Neoadjuvant androgen deprivation and prostate gland shrinkage during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* févr 2003;66(2):151-7.
60. Jani AB, Hand CM, Lujan AE, Roeske JC, Zagaja GP, Vijayakumar S, et al. Biological effective dose for comparison and combination of external beam and low-dose rate interstitial brachytherapy prostate cancer treatment plans. *Med Dosim.* 2004;29(1):42-8.
61. Ohashi T, Yorozu A, Saito S, Momma T, Nishiyama T, Yamashita S, et al. Combined brachytherapy and external beam radiotherapy without adjuvant androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2014;9:13.
62. Jamema SV, Mahantshetty U, Andersen E, Noe KØ, Sørensen TS, Kallehauge JF, et al. Uncertainties of deformable image registration for dose accumulation of high-dose regions in bladder and rectum in locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy.* déc 2015;14(6):953-62.

63. Andersen ES, Noe KØ, Sørensen TS, Nielsen SK, Fokdal L, Paludan M, et al. Simple DVH parameter addition as compared to deformable registration for bladder dose accumulation in cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* avr 2013;107(1):52-7.
64. Sun B, Yang D, Esthappan J, Garcia-Ramirez J, Price S, Mutic S, et al. Three-dimensional dose accumulation in pseudo-split-field IMRT and brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Brachytherapy.* août 2015;14(4):481-9.
65. Thor M, Andersen ES, Petersen JBB, Sørensen TS, Noe KØ, Tanderup K, et al. Evaluation of an application for intensity-based deformable image registration and dose accumulation in radiotherapy. *Acta Oncol.* oct 2014;53(10):1329-36.
66. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Fishedick K, Schaar S, Borchers H, et al. Prostate-specific antigen kinetics following external-beam radiotherapy and temporary (Ir-192) or permanent (I-125) brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* juill 2010;96(1):25-9.
67. Vásquez Osorio EM, Hoogeman MS, Teguh DN, Al-Mamgani A, Kolkman-Deurloo I-KK, Bondar L, et al. Three-dimensional dose addition of external beam radiotherapy and brachytherapy for oropharyngeal patients using nonrigid registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2011;80(4):1268-77.

Cancer de la prostate : estimation de la dose biologique efficace délivrée à la cible et aux organes critiques par une association de radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle par grains d'iode 125

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction: Les importantes variations anatomiques survenant au cours d'une association par curiethérapie à l'Iode¹²⁵ et radiothérapie externe sont susceptibles d'impacter le contrôle local et la survenue de toxicités tardives. Une évaluation de leur impact dosimétrique pourrait mettre l'accent sur le besoin d'une replanification. L'objectif de cette étude est de développer une méthode pour documenter précisément la dose biologique efficace reçue par la prostate et les organes critiques, en tenant compte des variations anatomiques au cours du traitement. **Matériel et méthodes:** 110Gy ont été prescrits à l'isodose d'enveloppe prostatique en curiethérapie interstitielle par grains d'¹²⁵Iode. Deux mois après l'implantation des grains, une radiothérapie externe en VMAT a délivrée 23 fractions de 2Gy à la prostate, aux vésicules séminales, au tissu péri-prostatique et aux aires de drainages ganglionnaires pelviennes. Un scanner de planification et 23 tomographies coniques (CBCT) ont été effectués pour chacun des sept patients de l'étude. Un recalage déformable des volumes du scanner a été réalisé sur les 23 CBCT de chaque patient. Les doses calculées, fractions après fractions, ont été cumulées pour générer des Histogrammes Dose-Volume (HDV). Les doses nominales de la radiothérapie externe et de la curiethérapie ont été transposées en doses biologiques efficaces (BED) afin d'être additionnées et comparées à la distribution de dose planifiée. **Résultats :** Tous les patients présentaient un sous-dosage à la prostate en comparaison à la dose planifiée (-0.2% à -17%). Tous les patients présentaient un sur-dosage au niveau de la dose moyenne rectale (4.95% à 68.97%) mais la dose maximale reçue par 1cc (D1cc) de paroi rectale était plus hétérogène (-8.83% à 11.52%). Les doses délivrées à la vessie étaient globalement inférieures en dose moyenne (-21.69% à +7.68%) mais la D1cc était peu impactée (-8.58% à +5.02%). **Conclusion :** Notre méthode permet d'évaluer la BED délivrée à la cible et aux organes à risques par une association de curiethérapie à l'¹²⁵Iode et une radiothérapie externe, en prenant en compte les variations anatomiques au cours du traitement. D'autres études seront nécessaires pour améliorer la robustesse et l'automatisation de la méthode.

TITRE EN ANGLAIS: Prostate cancer: evaluation of the biological effective dose delivered to the target and organs at risk by a combination of external beam radiotherapy and permanent ¹²⁵Iodine seeds brachytherapy

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : cancer de prostate, association radiothérapie externe curiethérapie, recalage déformable, dose biologique efficace

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Monsieur le docteur Jean-Marc BACHAUD