

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Ferhat Abbas  
Sétif 1  
Faculté de Médecine



جامعة فرحات عباس  
سطيف 1  
كلية الطب

THÈSE

POUR L'OBTENTION DE DIPLÔME DE  
**DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES**

**La radiothérapie du cancer de la prostate :  
Place de l'hypo-fractionnement modéré.**

Présentée publiquement le 23 Avril 2025

Par le Dr HAMZI Lakhdar  
Maître Assistant en Radiothérapie

Président de jury :	Pr MAHNANE Abbas	Faculté de Médecine Sétif
Directrice de thèse :	Pr BOUDAOU Khadidja	Faculté de Médecine Sétif
Membres de jury :	Pr HAOUI Messaouda	Faculté de Médecine Blida
	Pr TAYEB Cheikh	Faculté de Médecine Alger
	Pr BOURAS Samir	Faculté de Médecine Sétif
	Pr HAMIZI Kamel	Faculté de Médecine Batna
	Pr BOUZIDI Djalel	Faculté de Médecine Sétif

Année Universitaire 2024-2025

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Ferhat Abbas  
Sétif 1  
Faculté de Médecine



جامعة فرحات عباس  
سطيف 1  
كلية الطب

## THÈSE

*POUR L'OBTENTION DE DIPLÔME DE  
DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES*

# La radiothérapie du cancer de la prostate : Place de l'hypo-fractionnement modéré.

Présentée publiquement le 23 Avril 2025

Par le Dr HAMZI Lakhdar  
Maître Assistant en Radiothérapie

Président de jury :	Pr MAHNANE Abbes	Faculté de Médecine Sétif
Directrice de thèse :	Pr BOUDAUD Khadidja	Faculté de Médecine Sétif
Membres de jury :	Pr HAOUI Messaouda	Faculté de Médecine Blida
	Pr TAYEB Cheikh	Faculté de Médecine Alger
	Pr BOURAS Samir	Faculté de Médecine Sétif
	Pr HAMIZI Kamel	Faculté de Médecine Batna
	Pr BOUZIDI Djalel	Faculté de Médecine Sétif

Année Universitaire 2024-2025

# **REMERCIEMENTS**

**À notre cher Maître et Président de jury ; le professeur MAHNANE Abbas.**

*Nous sommes très honorés d'avoir accepté de présider le jury de notre thèse.*

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu diriger cette soutenance.*

*Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que votre sens du devoir et vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Veillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

**À notre chère Maître et directrice de thèse ; la professeure BOUDAUD Khadidja**

*Permettez-moi de vous remercier du fin fond de mon cœur pour la bienveillance, la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de diriger ce travail.*

*Travailler sous votre direction était un réel honneur.*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et votre intarissable bonté m'inspirent beaucoup d'admiration et de respect. Vous êtes un exemple à suivre.*

*Compétence, pratique, votre dévouement et amour pour ce métier, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie, nous inspirent une grande admiration et nous servent d'exemple.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et ma reconnaissance les plus sincères.*

***Nous espérons, chère Maître, de trouver ici, le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.***

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE la Professeure HAOUI Messaouda.**

*Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail de thèse.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE le Professeur TAYEB Cheikh.**

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre expérience et je suis très touché par l'honneur que vous nous faites comme membre de jury de cette soutenance.*

*Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles m'ont profondément marqué et me servent d'exemple.*

*Veillez accepter, cher maître et professeur, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE le Professeur BOURAS Samir.**

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre sens professionnel et à votre entière collaboration.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie qui demeurent exemplaires.*

*Veillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.*

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE le Professeur HAMIZI Kamel**

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres du jury. En acceptant d'évaluer notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude de votre brillante expertise et vos précieuses remarques. Je garderai les meilleurs souvenirs. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession.*

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE Le Professeur BOUZIDI Djalel**

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger et être membre de cet honorable jury de soutenance de cette thèse et consacré votre temps et votre expertise pour l'évaluer.*

*Veillez accepter, Professeur, mes sincères remerciements et mon profond respect.*

**À TOUS NOS MAÎTRES et ENSEIGNANTS**

*Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.*

*Vous nous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils.*

*Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.*

*Nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous avez bien voulu placer en nous.*

*Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.*

*Nous vous resterons, chers maîtres, à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours dévoués.*

*À tous mes enseignants tout au long de mes études. À tous mes collègues, À tous les médecins dignes de ce nom.*

*Aucuns remerciements ne sauraient exprimer le respect que je vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation, mon instruction et mon bien être.*

***Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.***

**À TOUS LE PERSONNELS DU SERVICE DE RADIOTHERAPIE.**

*À tous Les médecins, les résidents, les physiciens, les manipulateurs, les secrétaires, les infirmiers et les agents. À tous le personnel du centre de lutte contre le cancer Mokhtari Abdelghani de Sétif.*

*Merci à vous tous pour le soutien et l'aide que vous nous avez apportés pour la réalisation de ce travail. Veillez accepter nos plus respectueuses salutations.*

*Nous vous remercions infiniment pour votre soutien, vos conseils judicieux et votre aide précieuse que vous nous avez réservés à chaque moment que nous en avons besoin, pour mener à bien cette thèse.*

***Merci infiniment.***

*À tous ceux qui nous ont aidés, de près ou de loin, à l'élaboration de ce travail.*

*À tous les patients, puisse Dieu tout-puissant vous accorder un prompt rétablissement et soulager vos souffrances.*

*À tous ceux qui m'aiment et que j'aime. À tous ceux à qui ma réussite tient à cœur. À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer. À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur. À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

***Que cette thèse, qui vous est dédiée, soit le gage de mes profonds sentiments de respect, de remerciements et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.***

# **DÉDICACES**

**Je dédie cette thèse**

**A mes très chers parents Said et Malika Hamzi**

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices que vous avez endurés pour mon éducation, mon bien être.

**A ma mère,**

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Peu importe ce que je pourrais dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

Depuis mon enfance, tu étais toujours mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration.

Ce modeste travail, qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi je ne saurais arriver où je suis.

J'espère rester toujours digne de ton estime.

Puisse Dieu tout puissant te préserver de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

**A Mon défunt père qui est parti très tôt.**

Une vie ne serait pas suffisante pour te remercier, et les plus beaux mots de la littérature ne pourraient exprimer à juste titre tout l'amour, le respect et l'admiration que j'ai pour toi.

Tu es mon repère, ma force et mon ultime exemple.

Tu es La droiture, tu es La générosité, tu es l'Homme à qui je dois absolument tout.

J'espère être à la hauteur de l'éducation que tu m'as inculquée et ne jamais te décevoir.

Les valeurs d'honnêteté, d'intégrité et de dépassement de soi que tu n'as eu de cesse à défendre, trouveront toujours écho dans mon âme et esprit.

J'espère que ce modeste travail te rendra fier et je te promets qu'il ne sera que le début d'un tas d'accomplissements que je te dédie déjà.

**Qu'Allah le tout puissant, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.**

**À ma femme, Sara**

Qui m'a soutenu lors de mes insomnies pour la rédaction de ma thèse.

Tu m'as encouragé, tu m'as remonté le moral. Tu m'as apporté sérénité et confiance.

**Mes filles Anaïs, Iline et Rinad**

Puissiez-vous retrouver dans ce travail le témoin de mon amour et mon affection.

Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

**A mes très chers frères Moussa, Brahim, Khoutir**

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde reconnaissance, je vous remercie pour tous les moments de bonheur passés en votre compagnie. Vous illuminez ma vie tous les jours. Merci de toujours croire en moi, merci pour votre amour et tendresse. Puissiez-vous retrouver dans ce travail le témoin de mon amour et mon affection.

Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

Ainsi à vos épouses et vos enfants ; **Salsabile, Alaa, Anis, Ikebale, Serine, Imene, Seradj, Razane**

*À ma chère sœur Dalila et son époux El hachemi ben Ammara*

*Leurs enfants ; Nourhane, Houda, Amira, Owes et le pupille Assile*

*Tu ne cesseras de me surprendre, Tu m'as toujours soutenu.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail, l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.*

*Tous mes vœux de bonheur et de santé.*

*A toute ma famille : mes oncles, ma tante, mes cousins et cousines,*

*Mohamed, Ismail, Yamina, Messaoud, Ahmed et leurs enfants*

*Puisse dieu vous procurez bonheur et prospérité.*

*Pour Mon oncle AISSA*

*Qui restera toujours gravée dans mon cœur. Je te dédie aujourd'hui ce travail, avec beaucoup d'amour, tout en espérant que tu sois fière de moi là où tu es.*

*Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.*

*A toute la famille Hamzi. A toute la famille Ferroudj.*

*A mes meilleurs amis,*

*Un grand merci à tous mes amis pour leur appui moral et intellectuel ;*

*Karim, Fouad, Fares, Omar, Abdelkarim, Khelifi, Louanes, Mouhoub, Bouzid, Hocine, Badis, Imad, Toufik, Ali, Amine, Ahmed.*

*Merci pour votre temps, pour vos conseils, pour vos encouragements et votre soutien.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite bon courage pour le restant de votre vie pleine de santé et de bonheur.*

**TABLE DES MATIÈRES**

REMERCIEMENTS	i
DÉDICACES	iii
SOMMAIRE	v
ABRÉVIATIONS	xvii
LISTE DES FIGURES	xxi
LISTE DES TABLEAUX	xxv

**SOMMAIRE**

Titre	Page
Introduction	1
<b>CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DE LA PROSTATE.</b>	<b>3</b>
1. Épidémiologie	3
1.1. Épidémiologie descriptive	3
1.1.1. Dans le monde	3
1.1.2. En Afrique de Nord	3
1.1.3. En Algérie	4
1.1.4. À l'Est et Sud-Est de l'Algérie	5
1.1.5. À Sétif	6
1.2. Épidémiologie analytique	7
1.2.1. Les facteurs de risque	7
1.2.2. La chimio-prévention	8
1.2.3. La survie	8
2. Anatomie de la prostate	10
2.1. Configuration interne de la prostate	10
2.2. Anatomie intrinsèque ou anatomie zonale de la glande prostatique	11
2.3. Vascularisation de la prostate	11
2.4. Drainage lymphatique de la prostate	12
2.5. Innervation de la prostate	12
2.6. Vésicules séminales	12
3. Étude histopathologique	13
3.1. Type histologique	13
3.2. Score de Gleason	13
3.3. Modèle du calcul de score de Gleason	13

<b>3.4. Classification ISUP (International Society of Urological Pathology)</b>	<b>13</b>
<b>4. Diagnostic clinique du cancer de la prostate</b>	<b>14</b>
<b>4.1. Circonstances de découverte</b>	<b>14</b>
<b>4.2. Examen clinique</b>	<b>14</b>
<b>5. Diagnostic biologique</b>	<b>15</b>
<b>5.1. Le PSA (Prostate Spécifique Antigène)</b>	<b>15</b>
<b>5.2. Autres marqueurs</b>	<b>15</b>
<b>6. Données radiologiques</b>	<b>15</b>
<b>6.1. Échographie</b>	<b>15</b>
<b>6.2. Tomodensitométrie (TDM)</b>	<b>16</b>
<b>6.3. Imagerie par résonances magnétique (IRM)</b>	<b>16</b>
<b>6.3.1. Cartographie tumorale</b>	<b>16</b>
<b>6.3.2. Place de l'IRM dans la détection du cancer</b>	<b>17</b>
<b>7. Diagnostic histopathologique</b>	<b>17</b>
<b>7.1. Biopsies prostatiques</b>	<b>17</b>
<b>7.2. Biopsies des vésicules séminales</b>	<b>19</b>
<b>7.3. Complications des biopsies</b>	<b>19</b>
<b>7.4. Étude anatomopathologique des biopsies</b>	<b>19</b>
<b>7.5. Immunohistochimie</b>	<b>19</b>
<b>8. Bilan d'extension</b>	<b>19</b>
<b>8.1. Extension locale</b>	<b>19</b>
<b>8.1.1. IRM Prostatique</b>	<b>19</b>
<b>8.2. Extension ganglionnaire</b>	<b>20</b>
<b>8.2.1. IRM et TDM</b>	<b>20</b>
<b>8.2.2. Tomographie par émission de positons (TEP scan)</b>	<b>20</b>
<b>8.2.3. Curage ganglionnaire</b>	<b>20</b>
<b>8.3. Bilan à distance</b>	<b>20</b>
<b>8.3.1. Tomoscintigraphie osseuse avec des phosphonates marqués au <sup>99m</sup>Tc</b>	<b>20</b>
<b>8.3.2. IRM du corps entier</b>	<b>21</b>
<b>8.3.3. Tomographie par émission de positons (TEP scan)</b>	<b>21</b>
<b>9. Facteurs Pronostiques</b>	<b>21</b>
<b>9.1. Facteurs cliniques</b>	<b>21</b>
<b>9.2. Facteurs biologiques</b>	<b>22</b>
<b>9.3. Facteurs anatomopathologiques</b>	<b>22</b>
<b>10. Classifications et scores prédictifs</b>	<b>22</b>
<b>10.1. Stade TNM</b>	<b>22</b>
<b>10.2. Classification pronostique de D'Amico</b>	<b>22</b>
<b>10.3. Scores prédictifs de pronostic :</b>	<b>23</b>
<b>11. Préparation à la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate</b>	<b>23</b>
<b>11.1. Bilan pré thérapeutique</b>	<b>23</b>

<b>11.2. Stratégies thérapeutiques</b>	<b>23</b>
<b>12. Modalités thérapeutiques du cancer de la prostate</b>	<b>23</b>
<b>12.1. Chirurgie</b>	<b>23</b>
<b>12.1.1. Prostatectomie totale</b>	<b>23</b>
<b>12.1.2. Curage ganglionnaire</b>	<b>24</b>
<b>12.1.3. Préservation nerveuse</b>	<b>24</b>
<b>12.1.4. Complications post-chirurgie</b>	<b>24</b>
<b>12.2. Radiothérapie externe</b>	<b>24</b>
<b>12.3. Curiethérapie</b>	<b>26</b>
<b>12.3.1. Association radiothérapie externe et curiethérapie</b>	<b>26</b>
<b>12.3.2. Complications</b>	<b>27</b>
<b>12.4. Abstention-surveillance et surveillance active</b>	<b>27</b>
<b>12.5. Hormonothérapie et ses modalités</b>	<b>28</b>
<b>12.6. Traitements focaux</b>	<b>29</b>
<b>12.6.1. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)</b>	<b>29</b>
<b>12.6.2. Cryothérapie</b>	<b>30</b>
<b>12.6.3. Autres traitements focaux</b>	<b>30</b>
<b>13. Indications thérapeutiques dans le cancer de la prostate localisé</b>	<b>31</b>
<b>13.1. Groupe à faible risque</b>	<b>31</b>
<b>13.2. Groupe à risque intermédiaire</b>	<b>31</b>
<b>13.3. Groupe à haut risque</b>	<b>32</b>
<b>14. Modalités de suivi après traitement</b>	<b>34</b>
<b>14.1. Définition de l'échec biologique</b>	<b>34</b>
<b>14.2. Taux PSA après une prostatectomie totale</b>	<b>34</b>
<b>14.3. Bilan d'extension en cas de récurrence après un traitement local</b>	<b>35</b>
<b>14.3.1. Après chirurgie</b>	<b>35</b>
<b>14.3.2. Après radiothérapie</b>	<b>35</b>
<b>CHAPITRE II : LA PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE.</b>	<b>36</b>
<b>1. Radiothérapie externe</b>	<b>36</b>
<b>1.1. Principe de la radiothérapie externe</b>	<b>36</b>
<b>1.2. Appareils de traitement</b>	<b>36</b>
<b>1.3. Techniques de la radiothérapie externe</b>	<b>36</b>
<b>1.3.1. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D)</b>	<b>36</b>
<b>1.3.2. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité</b>	<b>37</b>
<b>1.3.3. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité à l'arc dynamique</b>	<b>37</b>
<b>1.4. Étapes de l'IMRT dans le cancer de la prostate :</b>	<b>38</b>
<b>2. Curiethérapie dans le cancer de la prostate</b>	<b>47</b>
<b>2.1. Indications de la curiethérapie</b>	<b>47</b>
<b>2.2. Techniques de la curiethérapie de la prostate</b>	<b>48</b>
<b>2.2.1. La préparation et le positionnement du patient</b>	<b>48</b>

2.2.2. Curiethérapie à faible débit de dose	48
2.2.3. Curiethérapie à haut débit de dose	49
2.3. Curiethérapie à haut débit de dose par rapport à la curiethérapie à faible débit de dose	50
2.4. Curiethérapie guidée par l'IRM	50
2.5. La curiethérapie comme un traitement focal	51
2.6. Curiethérapie exclusive ou curiethérapie en complément à la radiothérapie externe	52
2.7. Curiethérapie et radiothérapie externe contre la radiothérapie externe exclusive	52
2.8. Hormonothérapie en association avec la radiothérapie	52
3. Radiothérapie stéréotaxique	53
3.1. Avantages de la radiothérapie stéréotaxique	54
3.2. Résultats de la radiothérapie stéréotaxique dans le cancer localisé de la prostate	54
3.3. Radiothérapie stéréotaxique et hormonothérapie	56
3.4. La tolérance de la radiothérapie stéréotaxique	56
3.5. Axes de développement de la radiothérapie stéréotaxique	57
3.6. Technique d'irradiation	59
3.6.1. Installation de marqueurs à l'intérieur de la prostate	59
3.6.2. Positionnement et acquisition des données	59
3.6.3. Définition des volumes cibles et les organes à risque	59
3.6.4. Prescription de la dose et les contraintes de dose aux organes à risque	60
3.6.5. Contrôle de positionnement	61
4. Place de la radiothérapie dans le cancer de la prostate oligo-métastatique	61
4.1. Définition du cancer de la prostate oligo-métastatique	61
4.2. Traitement de la lésion primitive	62
4.3. Traitement des sites métastatiques	62
4.4. Radiothérapie de la lésion primitive	62
4.5. Radiothérapie des sites métastatiques	63
<b>CHAPITRE III : PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE HYPOFRACTIONNÉE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ.</b>	<b>64</b>
1. Principe de l'hypofractionnement	64
2. Notions générales de radiobiologie	64
3. Modélisation radiobiologique de l'hypofractionnement	64
3.1. Rapport $\alpha/\beta$	65
3.2. Calcul d'une dose biologique équivalente	65
4. Radiobiologie du cancer de la prostate	66
5. Utilisation de la radiothérapie hypo-fractionnée	66
6. Règles de prescription de l'hypofractionnement	66
7. Techniques de radiothérapie utilisant l'hypo-fractionnement	66
8. Radiothérapie hypo-fractionnée modérée	67
8.1. La preuve	67
8.2. Preuves de supériorité	68
8.3. Preuves de non-infériorité	69

8.4. Les méta-Analyses et les revues de littératures sur l'hypofractionnement modéré	71
9. Hypofractionnement extrême	72
10. Escalade de dose en radiothérapie hypo fractionnée modérée	73
11. Hypofractionnement modéré ou extrême et irradiation ganglionnaire	74
12. Hypofractionnement modéré ou extrême et association radiothérapie curiethérapie	74
13. Hypofractionnement en postopératoire	75
<b>Chapitre IV : LA QUALITÉ DE VIE.</b>	<b>76</b>
1. Généralité	76
2. Définition de la qualité de vie	76
3. Objectifs de la mesure de la qualité de vie	76
4. Dimensions de la qualité de vie	77
5. Histoire de la qualité de vie	77
6. Évaluation de la qualité de vie	78
6.1. Les entretiens psychologiques	78
6.2. Les questionnaires de la qualité de vie	78
6.3. Les échelles génériques	78
6.4. Les échelles spécifiques	79
7. Indications de l'évaluation de la qualité de vie	79
7.1. Place de la QdV dans les critères de jugement en cancérologie	79
7.2. Place de la QdV au sein des essais cliniques en cancérologie	79
8. Qualité de vie et cancer de la prostate	79
9. Critères de validité d'un questionnaire de la qualité de vie	80
9.1. La traduction d'un questionnaire	80
9.2. La validité du questionnaire	80
9.3. Les qualités métrologiques d'un questionnaire	81
9.3.1. La sensibilité interindividuelle	81
9.3.2. La spécificité	81
9.3.3. La fiabilité ou la reproductibilité	81
10. Faisabilité et acceptabilité d'un questionnaire par les patients	82
11. Choix d'un questionnaire sur la qualité de vie	82
12. Mesure et interprétation des résultats des questionnaires	82
12.1. Mesure unique ou transversale	82
12.1.1. La mesure porte sur la présence ou non d'un symptôme	82
12.1.2. La mesure correspond à un score	83
12.2. Mesures répétées ou longitudinales	83
12.3. Interprétation des résultats du questionnaire	83
13. Développement de questionnaire l'EORTC QLQ-C30.3	84
13.1. Questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3.0	85
13.2. Le questionnaire QLQ-PR25	85
13.3. Autres questionnaires utilisés	86

<b>14. Limites des questionnaires de la qualité de vie</b>	<b>86</b>
<b>15. Développement des PROs (résultats rapportés par les patients) et PROMs (mesures des résultats rapportés par les patients)</b>	<b>86</b>
<b>15.1. Émergence des PROs et des PROMs</b>	<b>86</b>
<b>15.2. Importance de l'utilisation des PROs et de leurs indications</b>	<b>87</b>
<b>15.3. Limites actuelles des PROs et leurs contraintes</b>	<b>87</b>
<b>15.4. Avenir des PROs</b>	<b>87</b>
<b>CHAPITRE V : ÉVALUATION ÉCONOMIQUE.</b>	<b>88</b>
<b>1. Considérations économiques générales</b>	<b>88</b>
<b>2. Études d'évaluation économique</b>	<b>88</b>
<b>2.1. Études de minimisation des coûts</b>	<b>88</b>
<b>2.2. Études de rentabilité</b>	<b>88</b>
<b>2.3. Études coût-utilité</b>	<b>88</b>
<b>2.4. Études coûts-bénéfice</b>	<b>88</b>
<b>3. Estimation des coûts</b>	<b>88</b>
<b>3.1. Coûts directs</b>	<b>88</b>
<b>3.1.1. Coûts médicaux directs</b>	<b>88</b>
<b>3.1.2. Coûts non médicaux directs</b>	<b>88</b>
<b>3.2. Coûts indirects</b>	<b>88</b>
<b>3.2.1. Coûts indirects (bénéfices)</b>	<b>89</b>
<b>3.3. Coûts intangibles</b>	<b>89</b>
<b>4. Coûts liés au cancer de la prostate</b>	<b>89</b>
<b>4.1. Coûts directs du cancer de la prostate</b>	<b>89</b>
<b>4.1.1. Coûts des traitements curatifs du cancer de la prostate : le cas de la radiothérapie externe</b>	<b>90</b>
<b>4.2. Coûts indirects du cancer de la prostate</b>	<b>91</b>
<b>5. Intérêts de l'estimation des coûts</b>	<b>91</b>
<b>6. Libérations des machines en radiothérapie</b>	<b>91</b>
<b>6.1. Temps d'attente pour une radiothérapie</b>	<b>91</b>
<b>6.2. Calcul de temps d'attente</b>	<b>92</b>

Titre	Page
<b>CHAPITRE VI : PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE.</b>	<b>93</b>
<b>1. Problématique</b>	<b>93</b>
<b>2. Objectifs</b>	<b>96</b>
<b>2.1. Objectif principal</b>	<b>96</b>
<b>2.2. Objectifs secondaires</b>	<b>96</b>
<b>3. Protocole d'étude</b>	<b>96</b>
<b>3.1. Sélection des patients</b>	<b>96</b>
<b>3.2. Type de l'étude</b>	<b>96</b>
<b>3.3. Population cible</b>	<b>96</b>
<b>3.3.1. Critères d'inclusion</b>	<b>96</b>
<b>3.3.2. Critères de sortie</b>	<b>97</b>
<b>4. Recrutement des patients</b>	<b>97</b>
<b>5. Randomisation des patients</b>	<b>97</b>
<b>6. Bilan pré thérapeutique</b>	<b>98</b>
<b>7. Design de l'étude</b>	<b>98</b>
<b>8. Taille de l'échantillon</b>	<b>98</b>
<b>9. Technique d'irradiation</b>	<b>98</b>
<b>9.1. La préparation et la réalisation de l'irradiation</b>	<b>98</b>
<b>9.2. Protocole d'acquisition des images par scanner</b>	<b>99</b>
<b>9.3. Définition des volumes cible</b>	<b>99</b>
<b>9.3.1. Définition des CTV (Clinical Target Volume)</b>	<b>99</b>
<b>9.3.2. Définition du PTV (Planning Target Volume)</b>	<b>100</b>
<b>9.3.3. Définition des organes à risque</b>	<b>100</b>
<b>9.4. Nombre et angulation des faisceaux</b>	<b>101</b>
<b>9.5. Validation quantitative et qualitative entre les 02 techniques</b>	<b>102</b>
<b>9.5.1. Contrôle du positionnement</b>	<b>102</b>
<b>10. Hormonothérapie</b>	<b>103</b>
<b>11. Durée de traitement</b>	<b>103</b>
<b>11.1. Durée de la radiothérapie</b>	<b>103</b>
<b>11.2. Durée de l'hormonothérapie</b>	<b>104</b>
<b>12. Suivi des patients</b>	<b>104</b>
<b>12.1. Consultation en cours de traitement</b>	<b>104</b>
<b>12.2. Évaluation de la réponse</b>	<b>104</b>
<b>12.3. Consultation à distance de traitement</b>	<b>104</b>
<b>12.4. Effets secondaires aigus et tardives</b>	<b>104</b>
<b>12.5. Évaluation de la qualité de vie</b>	<b>105</b>
<b>13. Critères de jugement</b>	<b>105</b>
<b>14. Recueil des données</b>	<b>106</b>
<b>15. Modalités d'analyse des données</b>	<b>106</b>

<b>CHAPITRE VII : RÉSULTATS.</b>	<b>107</b>
<b>1. Données anagraphiques et sociodémographiques</b>	<b>107</b>
1.1. Répartition selon la dose prescrite	107
1.2. Répartition selon l'âge	107
1.3. Répartition selon la wilaya de résidence	108
1.4. Répartition selon le milieu de vie	108
1.5. Répartition selon le niveau socio-économique	108
1.6. Répartition selon le niveau d'instruction	109
1.7. Répartition selon le tabagisme actuel	109
<b>2. Données médicales</b>	<b>109</b>
2.1. Répartition selon les antécédents médicaux	109
2.2. Répartition selon les antécédents chirurgicaux	110
2.3. Répartition selon les antécédents génito-urinaires	110
2.4. Répartition selon les antécédents familiaux	110
2.5. Répartition selon les autres antécédents	111
2.6. Répartition selon les circonstances de découverte	111
2.7. Répartition selon l'état général	112
2.8. Répartition selon le statut mictionnel	112
2.9. Répartition selon les données du toucher rectal	112
<b>3. Données biologiques et caractéristiques de la biopsie prostatique</b>	<b>113</b>
3.1. Répartition selon le taux de PSA initial	113
3.2. Répartition selon le délai (taux de PSA - résultat de l'examen anatomopathologique)	113
3.3. Répartition selon le nombre des biopsies	114
3.4. Répartition selon la taille des carottes	114
3.5. Répartition selon la taille tumorale	115
3.6. Répartition selon le taux de positivité des biopsies	115
3.7. Répartition selon le type histologique	116
3.8. Répartition selon le score de Gleason	116
3.9. Répartition selon le grade prédominant et le score ISUP	116
3.10. Répartition selon la présence de néoplasie épithélial intra prostatique	116
3.11. Répartition selon la présence d'engainement périnerveux	117
3.12. Répartition selon la présence de franchissement capsulaire	117
<b>4. Données radiologiques</b>	<b>117</b>
4.1. Répartition selon le délai IRM - résultat de l'examen anatomopathologique	117
4.2. Répartition selon le volume prostatique en cc	118
4.3. Répartition selon le nombre de nodules	118
4.4. Répartition selon le nombre des lobes atteints	118
4.5. Répartition selon la taille des nodules	119
4.6. Répartition selon l'extension extra prostatique	119
4.7. Répartition selon la classification PIRADS	119
4.8. Répartition selon la classification TNM	120

<b>4.9. Répartition selon les groupes pronostiques de D'Amico</b>	<b>120</b>
<b>4.10. Répartition selon les groupes pronostiques de D'AMICO et le nombre de biopsies positives</b>	<b>121</b>
<b>5. Données de l'hormonothérapie</b>	<b>121</b>
<b>5.1. Répartition selon la prise de l'hormonothérapie</b>	<b>121</b>
<b>5.2. Répartition selon le type de l'hormonothérapie</b>	<b>121</b>
<b>5.3. Répartition selon la durée totale de l'hormonothérapie</b>	<b>122</b>
<b>5.4. Répartition selon le taux de PSA avant l'hormonothérapie</b>	<b>122</b>
<b>5.5. Répartition selon les effets secondaires de l'hormonothérapie</b>	<b>122</b>
<b>6. Données de la radiothérapie</b>	<b>123</b>
<b>6.1. Répartition selon la dose totale, le fractionnement et l'étalement</b>	<b>123</b>
<b>6.2. Répartition selon le volume cible (prostate, vésicules séminales)</b>	<b>123</b>
<b>7. Données de la dosimétrie</b>	<b>124</b>
<b>7.1. Résultats dosimétriques pour le groupe normo-fractionné (NF)</b>	<b>124</b>
<b>7.2. Résultats dosimétriques pour le groupe hypo-fractionné(HF)</b>	<b>126</b>
<b>7.3. Résultats dosimétriques comparatives entre les deux groupes (NF) et (HF)</b>	<b>128</b>
<b>8. Données de la toxicité aigüe</b>	<b>129</b>
<b>8.1. Répartition selon la toxicité génito-urinaire aigüe</b>	<b>129</b>
<b>8.2. Répartition selon la toxicité gastro-intestinale aigüe</b>	<b>130</b>
<b>9. Données de la toxicité tardive</b>	<b>131</b>
<b>9.1. Répartition selon la toxicité génito-urinaire tardive</b>	<b>131</b>
<b>9.2. Répartition selon la toxicité gastro-intestinale tardive</b>	<b>131</b>
<b>10. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon les caractéristiques des patients</b>	<b>132</b>
<b>10.1. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon l'âge</b>	<b>132</b>
<b>10.2. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon le tabagisme</b>	<b>133</b>
<b>10.3. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon l'HTA</b>	<b>133</b>
<b>10.4. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon le diabète</b>	<b>134</b>
<b>10.5. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon l'hypertrophie bénigne de la prostate</b>	<b>134</b>
<b>10.6. Analyse de la toxicité tardive génito-urinaire selon l'hormonothérapie</b>	<b>135</b>
<b>10.7. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon le volume prostatique</b>	<b>135</b>
<b>10.8. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon le stade tumoral</b>	<b>136</b>
<b>11. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon les caractéristiques des patients</b>	<b>136</b>
<b>11.1. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon l'âge</b>	<b>136</b>
<b>11.2. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon le tabagisme</b>	<b>137</b>
<b>11.3. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon l'HTA</b>	<b>137</b>
<b>11.4. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon le diabète</b>	<b>138</b>
<b>11.5. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon l'hypertrophie bénigne de la prostate</b>	<b>138</b>
<b>11.6. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon l'hormonothérapie</b>	<b>139</b>
<b>11.7. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon le stade tumoral</b>	<b>139</b>
<b>12. Le suivi</b>	<b>140</b>

12.1. Le délai du suivi	140
12.2. Le taux de PSA nadir (ng/ml)	141
13. Rechutes	141
13.1. Répartition des rechutes biologiques selon les caractéristiques de la maladie	142
13.2. Répartition des rechutes locales selon les caractéristiques de la maladie	143
13.3. Répartition des rechutes à distances selon les caractéristiques de la maladie	143
14. Étude de la survie	144
14.1. Étude descriptive des décès	144
14.2. Étude du suivi	145
15. Survie Globale	146
15.1. Survie globale de tous les patients	146
15.2. La courbe de survie globale de tous les patients	147
15.3. Survie globale par groupe (Hypo-fractionné <i>versus</i> Normo-fractionné)	147
15.4. La courbe de survie globale selon les groupes (Hypo-fractionné <i>versus</i> Normo-fractionné)	148
16. Survie sans récurrence biochimique (SSRB)	149
16.1. Survie sans récurrence biochimique de tous les patients	149
16.2. La courbe de survie sans récurrence biochimique de tous les patients	149
16.3. Survie sans récurrence biochimique par groupe (Hypo-fractionné <i>versus</i> Normo-fractionné)	150
16.3. Survie sans récurrence biochimique par groupe (Hypo-fractionné <i>versus</i> Normo-fractionné)	151
17. Survie spécifique au cancer de la prostate (SSCP)	152
17.1. Survie spécifique au cancer de la prostate des deux groupes (Hypo-fractionné + Normo-fractionné) (SSCP)	152
17.2. La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate des deux groupes (Hypo-fractionné + Normo-fractionné)	152
17.3. Survie spécifique au cancer de la prostate par groupe (Hypo-fractionné <i>versus</i> Normo-fractionné)	153
17.4. La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate des deux groupes (Hypo-fractionné <i>versus</i> Normo-fractionné)	154
18. Survie sans progression	154
18.1. La Survie sans progression locale	155
18.2. La Survie sans progression loco-régionale (SSRLR)	158
18.3. La survie sans progression à distance (SSRM)	158
18.4. La Survie globale selon les facteurs pronostiques	161
19. Qualité de vie	163
19.1. Taux de participation au questionnaire	163
19.2. Les caractéristiques des patients	163
19.3. La corrélation interne par le coefficient alpha de Cronbach	164
19.4. Répartition du score de la qualité de vie selon le questionnaire EORTC QLQ-C30*	167
19.5. Répartition du score des échelles du questionnaire EORTC QLQ-PR25	170
19.6. Items état de santé globale (QL2)	170
19.7. Items difficultés financières (FI)	171
19.8. Items du questionnaire QLQ-PR25 «Échelles de symptômes»	174
19.9. Items QLQ-PR25 «Échelles fonctionnelles»	175

<b>20. Aspect économique</b>	<b>175</b>
20.1. Le parcours des malades	175
20.2. La durée du traitement	176
20.3. Le ratio d'hospitalisation	176
20.4. Le coût médical	177
20.5. Le coût social	178
20.6. Le gain en termes d'augmentation du nombre des malades	178
20.7. Le gain en termes de temps et libération des machines	179
20.8. Le temps d'attente	179
20.9. Le gain en termes de coût total	180
<b>CHAPITRE VIII : DISCUSSION</b>	<b>181</b>
1. Caractéristiques générales des patients avant radiothérapie	181
2. Toxicités	184
3. Analyse des survies	189
4. Qualité de vie	190
5. Analyse des coûts	193
6. Points forts et limites de l'étude	194
<b>CHAPITRE IX : CONCLUSION</b>	<b>196</b>
<b>IX : Conclusion</b>	<b>196</b>
<b>CHAPITRE X : RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES</b>	<b>198</b>
<b>X : Recommandations et perspectives</b>	<b>198</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>200</b>
Références bibliographiques	200
<b>ICONOGRAPHIES</b>	<b>201</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>202</b>
1. Consentements libre et éclairé en langue arabe	203
2. Consentements libre et éclairé en langue française	204
3. Questionnaire de l'enquête.	205
4. Classification TNM	213
5. Groupes pronostique de D'Amico	214
6. Effets secondaires de la radiothérapie	215
7. Complications aiguës et tardives	216
8. Questionnaires EORTC C30 en langue arabe	217
9. Questionnaires EORTC C30 en langue française	219
10. Guide EORTC QLQ-C30 version 3.0	221
11. Questionnaires EORTC PR 25 arabe	222
12. Questionnaires EORTC PR 25 français	224
13. Guide EORTC QLQ-PR25	226
14. Scoring du QLQ-C30	227
15. Scoring EORTC QLQ-PR25	228
<b>RÉSUMÉS</b>	<b>229</b>

**ABRÉVIATIONS**

<b>Abréviation</b>	<b>Signification</b>
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribo Nucléique
<b>AFU</b>	Association Française Urologie
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>APC</b>	Annual Percent Change (Changement annuel en pourcentage)
<b>ARNm</b>	Acide Ribo Nucléique Messenger
<b>ASCENDE-RT</b>	Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASR</b>	Taux d'incidence Standardisé selon l'Age
<b>ASTRO</b>	American Society for Therapeutic Radiology And Oncology
<b>AUA</b>	American Urological Association
<b>BED</b>	Biologically Equivalent Dose (dose équivalente biologique)
<b>BEV</b>	Beam's Eye View
<b>BRCA</b>	BReast CAncer gene
<b>CaP</b>	Cancer de la Prostate
<b>CBCT</b>	Cône Beam Computed Tomography
<b>CC</b>	Centimètre cube
<b>CHHiP</b>	Conventional <i>versus</i> Hypo-fractionated High-dose Intensity-modulated radiotherapy for Prostate cancer
<b>CKNO-PRO</b>	étude de RT par Cyber KNife cancer de la PROstate
<b>CLCC</b>	Centre de Lutte Contre le Cancer
<b>CNx</b>	Classification clinique des ganglions
<b>Ct3</b>	Classification clinique T3
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>CTV</b>	Clinical Tumor Volume (volume tumorale anatomo-clinique)
<b>CTV</b>	Clinical Target Volume (Volume Cible Clinique)
<b>CTx</b>	Classification clinique de la Tumeur
<b>DA</b>	Dinar Algérien
<b>Decipher test</b>	test génomique du cancer de la prostate
<b>DHT</b>	Dihydrotestostérone
<b>DOSE 2%</b>	Dose Maximum
<b>DOSE 98%</b>	Dose Minimum
<b>DRR</b>	Digital Reconstructed Radiography (Reconstruction digitale par Radiographie)
<b>ECBU</b>	Examen Cytobactériologique des Urines
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>ERSPC</b>	Etude European randomisé sur le dépistage de cancer de la prostate
<b>ERSPC</b>	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
<b>FACT-G</b>	Functional, Assessment of Cancer Therapy – General
<b>FASTR</b>	Fairly Brief Androgen Suppression and Stereotactic Radiotherapy for High Risk Prostate Cancer

<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FDG</b>	<sup>18</sup> F-fluoro-déoxy-glucose
<b>FLAR UP</b>	Effet d'une sécrétion rapide des hormones
<b>FNa</b>	Fluorure de sodium
<b>GETUG</b>	Groupe d'étude des tumeurs urogénitales
<b>GI</b>	Gastro-Intestinal
<b>GTV</b>	Gross Tumor Volume (Volume Tumoral Macroscopique)
<b>GU</b>	Génito-Urinaire
<b>Gy</b>	Gray- Unité de la dose
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDR</b>	Haut Débit de Dose en curiethérapie
<b>HEAT</b>	Hypofractionation Via Extended <i>Versus</i> Accelerated Therapy
<b>HF</b>	Hypo-Fractionné
<b>HIFI</b>	Etude d'un traitement par ultrasons Focalisée de Haute Intensité
<b>HIFU</b>	High Intensity Focused Ultrasound
<b>HOXB13</b>	Homeobox protein Hox-B13
<b>HPV</b>	Humain Papillomas Virus
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HT</b>	Hormonothérapie
<b>HTA</b>	Hyper Tension Artérielle
<b>HYPO-FLAME</b>	Hypofractionated Focal Lesion Ablative Microboost in prostatE Cancer
<b>HYPO-RT-PC</b>	Ultra-hypofractionated <i>versus</i> conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer
<b>HYPRO</b>	HYpofractionated irradiation for PROstate cancer
<b>HyTEC</b>	Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic)
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance
<b>ICC</b>	Interclass Correlation Coefficient (corrélation intra-classe)
<b>ICRU</b>	International Commission on Radiation Units and Measurements
<b>IDH</b>	Indice Développement Humain
<b>IGRT</b>	Image Guided Radiotherapy
<b>IM</b>	Internal Margin
<b>IMAT</b>	Intensity Modulated Arc Therapy
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IRM-Mp</b>	Imagerie par Résonance Magnétique Multiparamétrique
<b>ISUP</b>	International Society of Urological Pathology
<b>IUCC</b>	International Union for Cancer Control
<b>kV</b>	Kilovolt
<b>LASER FLA</b>	LASER Focal Laser Ablation
<b>LASER VTP</b>	LASER VTP Vascular-Targeted Photodynamic Therapy
<b>LH-RH</b>	Luteinising-Hormone Releasing Hormone
<b>LQ</b>	Linéaire Quadratique
<b>M</b>	Métastatique

<b>MAX</b>	Maximum
<b>MIN</b>	Minimum
<b>MLC</b>	MultiLeaf Collimator
<b>Mm</b>	Millimètre
<b>MOS</b>	Medical Outcomes Study
<b>MOY</b>	Moyenne
<b>MV</b>	Méga Volt
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NF</b>	Normo-Fractionnée
<b>ng/ml</b>	Nanogramme par millimètre
<b>NS</b>	Non Significative
<b>OARs</b>	Organes À Risques
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Sante
<b>Oncotype DX</b>	Test pronostic du cancer de la prostate par expression des gènes
<b>PACE</b>	Prostate Advances in Comparative Evidence
<b>PCA3</b>	Prostate CAncer gène 3 (Test urinaire)
<b>PHI</b>	Prostate Heath Index
<b>PI-RADS</b>	Prostate Imaging-Reporting and Data System
<b>PIVOT</b>	Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial
<b>PLCO</b>	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian
<b>pNx</b>	Classification pathologique des ganglions ( <i>p : pathologique N : Nodule</i> )
<b>PR25</b>	Questionnaire PRostate 25
<b>PRAI</b>	aide à l'incontinence
<b>PRAS</b>	Prostate Activité Sexuelle
<b>PRFS</b>	Prostate Fonction Sexuelle
<b>PROFIT</b>	Prostate Fractionated Irradiation Trial
<b>Prolaris</b>	Test pronostic du cancer de la prostate
<b>PROMs</b>	Patient Reported Outcome Measures
<b>PROs</b>	Patient Reported Outcomes
<b>PRSI</b>	Prostate Symptômes Intestinaux
<b>PRSU</b>	Prostate Symptômes urinaires
<b>PRTH</b>	Prostate Traitement Hormonal
<b>PRV</b>	Planning organ at Risk Volume
<b>PSA</b>	Prostate Spécifique Antigène
<b>PSA 4K-score</b>	Marqueur spécifique de PSA
<b>PSADT</b>	Temps de Dédoublment de PSA
<b>PSMA-Ga68</b>	Prostate Specific Membran Antigen
<b>PTV</b>	Planning Tumor Volume (Volume Tumoral Prévisionnel)
<b>pTx</b>	Classification pathologique de la tumeur
<b>QdV</b>	Qualité de Vie
<b>QLQ- C30</b>	Qualité de vie Core-30
<b>QUANTEC</b>	Quantitative Analysis of normal Tissue Effects in the Clinic

<b>Ratio <math>\alpha/\beta</math></b>	Ratio Alpha/Bêta
<b>Rb</b>	Récidive biologique
<b>RC3D</b>	Radiothérapie Conformationnelle 3D
<b>RCMI</b>	Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
<b>RCP</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>RD</b>	Risque différence
<b>RT</b>	Radiothérapie
<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>RTOG 0415</b>	Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0415
<b>RTUP</b>	Résection Trans Urétrale de la Prostate
<b>SA</b>	Surveillance Active
<b>SATURN</b>	Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy Including Regional Lymph Node Irradiation in Patients With High-Risk Prostate Cancer
<b>Set-up margin, SM</b>	Marge de repositionnement
<b>SHARP</b>	Stereotactic Body Radiotherapy for High-Risk Localized Carcinoma of the Prostate
<b>SIB</b>	Boost Intégré Simultané
<b>SPCGS-4</b>	Études SPCGS-4 (Scandinavian Prostate Cancer Group Study-4)
<b>SRT</b>	Radiothérapie Stéréotaxique
<b>SSRb</b>	Survies Sans Récidive biologique
<b>Stade Pt</b>	Stade Tumoral en Post-opératoire
<b>TDM ou CT</b>	Tomodensitométrie ou Conique Tomography
<b>TEP-scan</b>	Tomographie par Émission de Positons
<b>TFD</b>	Tête Fémorale Droite
<b>TDG</b>	Tête Fémorale Gauche
<b>TNM</b>	Tumeur primitive (T), métastases ganglionnaires régionales (N), métastases à distance (M) [T : Tumeur ; N : Nodule ; M : Métastase]
<b>TPS</b>	Treatment Planning Systems
<b>TR</b>	Toucher Rectal
<b>V95%</b>	volume qui reçoit 95% de la dose
<b>VMAT</b>	Volumetric-Modulated Arc Therapy
<b>VPP</b>	Valeur Prédictive Positive
<b>Vs</b>	Versus
<b>Vx</b>	Volume recevant x Gy

**Liste des Figures**

<b>N° Figure</b>	<b>Titres</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Place du cancer de la prostate en termes d'incidence et de mortalité dans le monde selon les données de Globocan 2022.	<b>3</b>
<b>2</b>	Place du cancer de la prostate en termes d'incidence et de mortalité parmi les 15 premières localisations en Afrique du nord selon les données de Globocan 2022.	<b>4</b>
<b>3</b>	Place du cancer de la prostate en termes d'incidence en Algérie selon les données de Globocan 2022.	<b>5</b>
<b>4</b>	Incidence et mortalité standardisée à l'âge du cancer la prostate en Algérie selon les données de Globocan 2022.	<b>5</b>
<b>5</b>	Comparaison des incidences standardisées du cancer de la prostate des quelques registres du réseau Est et Sud-Est en 2017.	<b>6</b>
<b>6</b>	Répartition des principaux types de cancers par sexe, Sétif, 2020-2021.	<b>6</b>
<b>7</b>	Survie nette ajustée selon l'âge à 3 ans par pays, région du monde et IDH 2019.	<b>8</b>
<b>8</b>	Survie observée à 01, 03 et 05 ans et IC à 95%. Cancer de la prostate chez l'homme, 2015-2019, Sétif.	<b>10</b>
<b>9</b>	Coupe frontale et sagittale de la prostate, d'après Netter F.H, M.D. Atlas d'Anatomie Humaine. Masson, édition 2004.	<b>10</b>
<b>10</b>	Anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique (médiante) (C) et sagittale (D).	<b>11</b>
<b>11</b>	Vascularisation et drainage lymphatique de la prostate.	<b>12</b>
<b>12</b>	Correspondances anatomopathologiques entre le score de Gleason et la nouvelle classification ISUP.	<b>14</b>
<b>13</b>	Schéma de prostate en 27 secteurs pour l'interprétation standardisée de l'IRM et la réalisation des biopsies ciblées.	<b>16</b>
<b>14</b>	La biopsie trans rectale sous écho guidée.	<b>18</b>
<b>15</b>	Les biopsies en sextant et une cartographie des biopsies.	<b>18</b>
<b>16</b>	Appareils de traitement avec un système d'imagerie embarqué, service radiothérapie CLCC de Sétif.	<b>36</b>
<b>17</b>	Patient en position du traitement sur un scanner simulateur à la salle de simulation.	<b>38</b>
<b>18</b>	Représentation schématique des relations entre les différents volumes et de la combinaison des marges d'après l'ICRU.	<b>40</b>
<b>19</b>	Délimitation des volumes cibles d'un cas de cancer de la prostate.	<b>41</b>
<b>20</b>	Balistique d'irradiation en comparant la technique 07 faisceaux à 05 faisceaux.	<b>44</b>
<b>21</b>	Histogramme dose volume d'un cas de cancer de la prostate de notre série.	<b>44</b>
<b>22</b>	Comparaison entre les CBCT, les images de simulation et les images DRR.	<b>47</b>

23	Application d'un gel hydrogel dans l'espace entre la prostate et le rectum.	47
24	Technique de la curiethérapie ; de la mise en place à la dosimétrie et le traitement.	49
25	Coupe axiale d'une dosimétrie d'une curiethérapie de haut débit de dose de la prostate.	50
26	Curiethérapie ultra-focale : analyse dosimétrique après une fusion d'image entre l'IRM diagnostique utilisée pour la délinéation (la lésion en jaune et urètre en vert) après l'implantation utilisée pour le repérage des grains d'iode 125 (en vert).	51
27	Accélérateur linéaire miniaturisé sur bras robotisé : Cyberknife.	54
28	Coupe transversale d'un cas de cancer de la prostate avec des marqueurs intraprostatiques.	59
29	Analyse dosimétrique et iso-doses de la distribution des doses aux volumes cibles.	60
30	Définition des volumes cibles et des organes à risque et leurs présentations 3D.	60
31	Représentation dose volume (HDV) de la distribution de la dose au volume cible et aux organes à risque.	61
32	Images DRR de positionnement et les marqueurs intraprostatiques.	61
33	Représentation graphique du modèle linéaire quadratique et de l'effet du fractionnement de dose.	65
34	Schéma représentatif du coût total d'une maladie.	89
35	Principaux cancers en termes de pertes de production tout sexe confondu (A) et chez l'homme (B).	90
36	Coupe scanographique de délinéation des volumes cibles vues antérieure (A) et de profil (B).	100
37	Évaluation dosimétrique en comparant la technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux.	101
38	Histogramme dose-volume d'un plan du traitement.	102
39	Images de vérification du positionnement par comparaison 2D/2D antérieure et latérale.	103
40	Images de vérification du positionnement par comparaison 3D/3D par Cône beam tomographie(CBCT).	103
41	Répartition selon la toxicité génito-urinaire et gastro-intestinale aigüe par grade.	130
42	Répartition selon la toxicité génito-urinaire et gastro-intestinale tardive par grade.	132
43	La courbe de survie globale de tous les patients.	147
44	La courbe de survie globale avec intervalle de confiance de tous les patients.	147
45	La courbe de survie globale des deux groupes (A) avec détails (B).	148

<b>46</b>	La courbe de survie globale selon les deux groupes : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements.)	<b>148</b>
<b>47</b>	La courbe de survie sans récurrence biochimique de tous les patients.	<b>149</b>
<b>48</b>	La courbe de survie sans récurrence biochimique de tous les patients : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).	<b>150</b>
<b>49</b>	La courbe de survie sans récurrence biochimique selon les groupes.	<b>151</b>
<b>50</b>	La courbe de survie sans récurrence biochimique selon les deux groupes: (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).	<b>151</b>
<b>51</b>	La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate de tous les patients.	<b>152</b>
<b>52</b>	La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate de tous les patients: (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).	<b>153</b>
<b>53</b>	La courbe de survie spécifique selon les deux groupes.	<b>154</b>
<b>54</b>	La courbe de survie spécifique selon les deux groupes: (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).	<b>154</b>
<b>55</b>	La courbe de survie sans progression locale de tous les patients.	<b>155</b>
<b>56</b>	La courbe de survie sans progression locale de tous les patients : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).	<b>156</b>
<b>57</b>	La courbe de survie sans progression locale des deux groupes.	<b>157</b>
<b>58</b>	La courbe de survie sans progression locale des deux groupes: (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).	<b>157</b>
<b>59</b>	La courbe de survie sans progression à distance de tous les patients.	<b>158</b>
<b>60</b>	La courbe de survie sans progression à distance de tous les patients: (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).	<b>159</b>
<b>61</b>	La courbe de survie sans progression à distance selon les groupes.	<b>160</b>
<b>62</b>	La courbe de survie sans progression à distance selon les groupes: (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).	<b>160</b>
<b>63</b>	La courbe de survie globale par groupe d'âge de tous les patients.	<b>161</b>
<b>64</b>	La courbe de survie globale par groupe du taux de PSA initial de tous les patients.	<b>161</b>
<b>65</b>	La courbe de survie globale par groupe du score de Gleason de tous les patients.	<b>162</b>
<b>66</b>	La courbe de survie globale par groupe TNM de tous les patients.	<b>162</b>
<b>67</b>	La courbe de survie globale par groupe pronostique à risque de tous les patients.	<b>163</b>
<b>68</b>	Répartition de la moyenne des scores des items des échelles fonctionnelles et des échelles de symptômes de nos patients.	<b>168</b>

---

<b>69</b>	Répartition des scores des items des échelles fonctionnelles de nos patients.	<b>169</b>
<b>70</b>	Répartition des scores des items des échelles de symptômes de nos patients.	<b>169</b>
<b>71</b>	Répartition selon le score des items «Échelles de symptômes» QLQ-PR25.	<b>174</b>
<b>72</b>	Répartition selon le score des items «Échelles fonctionnelles» QLQ-PR25.	<b>175</b>
<b>73</b>	Schémas du parcours d'un cas de cancer de la prostate selon les deux modes de radiothérapie (normo-et hypo-fractionnée).	<b>176</b>
<b>74</b>	La durée du traitement (l'étalement du traitement) d'un patient de groupe normo-fractionné <i>versus</i> celui d'un patient du groupe hypo-fractionné.	<b>176</b>
<b>75</b>	Gain total lors de la radiothérapie hypo-fractionnée.	<b>180</b>

---

**Liste des Tableaux**

<b>N° Tableau</b>	<b>Titres</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Répartition des cas de cancer de la prostate de 1986 à 2018, selon les données du registre du cancer de Sétif, Algérie.	<b>7</b>
<b>2</b>	Survie observée et survie nette à 01, 03 et 05 ans des principaux cancers, 2008-2012, Sétif (Servcan-3).	<b>9</b>
<b>3</b>	Les groupes de la classification ISUP en fonction du score de Gleason et du degré de différenciation.	<b>13</b>
<b>4</b>	Indications thérapeutiques selon les groupes pronostiques.	<b>34</b>
<b>5</b>	Définition de la récurrence biologique selon le traitement.	<b>34</b>
<b>6</b>	Dose totale en fonction du type de fractionnement dans les différents volumes cibles dans le cancer de la prostate.	<b>39</b>
<b>7</b>	Contraintes de dose des organes à risque en cas de fractionnement classique selon Gétug, QUANTEC et RTOG.	<b>45</b>
<b>8</b>	Contraintes de dose des organes à risque en cas d'hypo-fractionnement selon Gétug.	<b>46</b>
<b>9</b>	Principaux essais prospectifs non randomisés ( $n \geq 40$ ) ayant évalué les résultats carcinologiques de la radiothérapie stéréotaxique appliquée au traitement du cancer localisé de la prostate	<b>56</b>
<b>10</b>	Les études de la radiothérapie stéréotaxique prostatique ( $N > 100$ avec un suivi médian 3 ans).	<b>58</b>
<b>11</b>	Contraintes de dose dans les organes à risque en cas d'hypo-fractionnement sévère dans le cadre d'une première irradiation (36,25 Gy en cinq fractions).	<b>60</b>
<b>12</b>	Essais randomisés comparant les approches classiques et hypo-fractionnées.	<b>68</b>
<b>13</b>	Essais de la supériorité.	<b>69</b>
<b>14</b>	Études de non-infériorité.	<b>71</b>
<b>15</b>	Les niveaux de réalisabilité en fonction du coefficient alpha de Cronbach.	<b>81</b>
<b>16</b>	La fidélité en fonction des valeurs de ICC (corrélacion inter classe).	<b>82</b>
<b>17</b>	Répartition selon la dose prescrite.	<b>107</b>
<b>18</b>	Répartition selon l'âge.	<b>107</b>
<b>19</b>	Répartition selon la wilaya de résidence.	<b>108</b>
<b>20</b>	Répartition selon le milieu de vie.	<b>108</b>
<b>21</b>	Répartition selon le niveau socio-économique.	<b>108</b>

<b>22</b>	Répartition selon le niveau d'instruction.	<b>109</b>
<b>23</b>	Répartition selon le tabagisme actuel.	<b>109</b>
<b>24</b>	Répartition selon les antécédents médicaux HTA et diabète.	<b>109</b>
<b>25</b>	Répartition selon les antécédents chirurgicaux.	<b>110</b>
<b>26</b>	Répartition selon les antécédents génito-urinaires.	<b>110</b>
<b>27</b>	Répartition selon les antécédents familiaux.	<b>110</b>
<b>28</b>	Répartition selon les autres antécédents.	<b>111</b>
<b>29</b>	Répartition selon les circonstances de découverte.	<b>111</b>
<b>30</b>	Répartition selon le délai entre diagnostic histologique et consultation en RT.	<b>111</b>
<b>31</b>	Répartition selon l'état général.	<b>112</b>
<b>32</b>	Répartition selon le Statut mictionnel.	<b>112</b>
<b>33</b>	Répartition selon les données du toucher rectal.	<b>112</b>
<b>34</b>	Répartition selon le taux de PSA initial.	<b>113</b>
<b>35</b>	Répartition selon le délai (taux de PSA - résultat de l'examen anatomopathologique).	<b>113</b>
<b>36</b>	Répartition selon le nombre des biopsies.	<b>114</b>
<b>37</b>	Répartition selon la taille des carottes.	<b>114</b>
<b>38</b>	Répartition selon la taille maximale des carottes.	<b>114</b>
<b>39</b>	Répartition selon la taille tumorale.	<b>115</b>
<b>40</b>	Répartition selon le taux de positivité des biopsies	<b>115</b>
<b>41</b>	Répartition selon le taux score de Gleason.	<b>116</b>
<b>42</b>	Répartition selon le grade prédominant et le score ISUP.	<b>116</b>
<b>43</b>	Répartition selon La présence de néoplasie épithélial intra prostatique.	<b>116</b>
<b>44</b>	Répartition selon la présence d'engainement perinerveux.	<b>117</b>

<b>45</b>	Répartition selon la présence de franchissement capsulaire.	<b>117</b>
<b>46</b>	Récapitulatif des données statistiques selon le délai, entre la date d'IRM et la date du résultat de l'examen anatomopathologique.	<b>117</b>
<b>47</b>	Répartition selon le volume prostatique en cc.	<b>118</b>
<b>48</b>	Répartition selon le nombre de nodules.	<b>118</b>
<b>49</b>	Répartition selon le nombre des lobes atteints.	<b>118</b>
<b>50</b>	Répartition selon la taille des nodules.	<b>119</b>
<b>51</b>	Répartition selon l'extension extra prostatique.	<b>119</b>
<b>52</b>	Répartition selon la classification PIRADS.	<b>119</b>
<b>53</b>	Répartition selon la classification TNM.	<b>120</b>
<b>54</b>	Répartition selon les groupes pronostiques de D'AMICO.	<b>120</b>
<b>55</b>	Répartition selon les groupes pronostiques de D'AMICO et le taux de positivité des biopsies.	<b>121</b>
<b>56</b>	Répartition selon la prise de l'hormonothérapie.	<b>121</b>
<b>57</b>	Répartition selon le type de l'hormonothérapie.	<b>121</b>
<b>58</b>	Répartition selon la durée totale de l'hormonothérapie.	<b>122</b>
<b>59</b>	Répartition selon le taux de PSA avant l'hormonothérapie.	<b>122</b>
<b>60</b>	Répartition selon les effets secondaires de l'hormonothérapie.	<b>122</b>
<b>61</b>	Répartition selon la dose totale, le fractionnement et étalement.	<b>123</b>
<b>62</b>	Répartition selon le volume cible (vésicules séminales).	<b>123</b>
<b>63</b>	Répartition selon les données dosimétriques du volume tumoral planifié : PTV (technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux).	<b>124</b>
<b>64</b>	Répartition selon les données dosimétriques du rectum (technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux).	<b>124</b>
<b>65</b>	Répartition selon les données dosimétriques de la vessie (technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux).	<b>125</b>
<b>66</b>	Répartition selon les données dosimétriques des autres organes à risque (Technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux).	<b>125</b>
<b>67</b>	Répartition selon les données dosimétriques du volume tumoral planifié (PTV) par la technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux.	<b>126</b>

<b>68</b>	Répartition selon les données dosimétriques du rectum et par la technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux.	<b>126</b>
<b>69</b>	Répartition selon les données dosimétriques de la vessie et par technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux.	<b>127</b>
<b>70</b>	Répartition selon les données dosimétriques des autres organes à risque par technique 07 faisceaux <i>versus</i> 05 faisceaux.	<b>127</b>
<b>71</b>	Répartition selon les données dosimétriques du volume tumoral planifié (PTV).	<b>128</b>
<b>72</b>	Répartition selon les données dosimétriques du rectum.	<b>128</b>
<b>73</b>	Répartition selon les données dosimétriques de la vessie.	<b>128</b>
<b>74</b>	Répartition selon les données dosimétriques des autres organes à risques.	<b>129</b>
<b>75</b>	Répartition selon la toxicité génito-urinaire aiguë.	<b>129</b>
<b>76</b>	Répartition selon la toxicité gastro-intestinale aiguë.	<b>130</b>
<b>77</b>	Répartition selon la toxicité génito-urinaire tardive.	<b>131</b>
<b>78</b>	Répartition selon la toxicité gastro-intestinale tardive.	<b>131</b>
<b>79</b>	Relation toxicité tardive génito-urinaire et l'âge.	<b>132</b>
<b>80</b>	Relation toxicité tardive génito-urinaire et le tabagisme.	<b>133</b>
<b>81</b>	Relation toxicité tardive génito-urinaire et l'HTA.	<b>133</b>
<b>82</b>	Relation toxicité tardive génito-urinaire et le diabète.	<b>134</b>
<b>83</b>	Relation toxicité tardive génito-urinaire et l'hypertrophie bénigne de la prostate.	<b>134</b>
<b>84</b>	Relation toxicité tardive génito-urinaire et l'hormonothérapie.	<b>135</b>
<b>85</b>	Relation toxicité tardive génito-urinaire et le volume prostatique.	<b>135</b>
<b>86</b>	Relation toxicité tardive génito-urinaire et le stade tumoral.	<b>136</b>
<b>87</b>	Relation toxicité tardive gastro-intestinale et l'âge.	<b>136</b>
<b>88</b>	Relation toxicité tardive gastro-intestinale et le tabagisme.	<b>137</b>
<b>89</b>	Relation toxicité tardive gastro-intestinale et l'HTA.	<b>137</b>
<b>90</b>	Relation toxicité tardive gastro-intestinale et le diabète.	<b>138</b>

<b>91</b>	Relation toxicité tardive gastro-intestinale et l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).	<b>138</b>
<b>92</b>	Relation toxicité tardive gastro-intestinale et l'hormonothérapie.	<b>139</b>
<b>93</b>	Relation toxicité tardive gastro-intestinale et le stade tumoral.	<b>139</b>
<b>94</b>	Répartition les classes de délai de suivi.	<b>140</b>
<b>95</b>	Répartition selon les paramètres statistiques de suivi.	<b>140</b>
<b>96</b>	Répartition selon le taux de PSA nadir et le délai de l'obtention de PSA nadir.	<b>141</b>
<b>97</b>	Répartition selon la rechute.	<b>141</b>
<b>98</b>	Répartition selon le type de la rechute.	<b>142</b>
<b>99</b>	Répartition selon les rechutes biologiques en fonction des caractéristiques de la maladie.	<b>142</b>
<b>100</b>	Répartition selon les rechutes locales et les caractéristiques de la maladie.	<b>143</b>
<b>101</b>	Répartition selon les rechutes à distance et les caractéristiques de la maladie.	<b>143</b>
<b>102</b>	Répartition selon certains paramètres statistiques.	<b>144</b>
<b>103</b>	Relation décès - caractéristiques de la maladie.	<b>145</b>
<b>104</b>	Étude du suivi selon certains paramètres statistiques.	<b>145</b>
<b>105</b>	La moyenne et la médiane de la durée de survie selon certains paramètres statistiques.	<b>146</b>
<b>106</b>	Survie globale de tous les patients.	<b>146</b>
<b>107</b>	Survie globale selon les deux groupes.	<b>147</b>
<b>108</b>	Survie sans récurrence biochimique de tous les patients.	<b>149</b>
<b>109</b>	Survie sans récurrence biochimique selon les deux groupes.	<b>150</b>
<b>110</b>	Survie spécifique au cancer de tous les patients.	<b>152</b>
<b>111</b>	Survie spécifique au cancer selon les deux groupes.	<b>153</b>
<b>112</b>	Survie sans progression locale de tous les patients.	<b>155</b>
<b>113</b>	Survie sans progression locale des deux groupes.	<b>156</b>

<b>114</b>	Survie sans progression à distance de tous les patients.	<b>158</b>
<b>115</b>	Survie sans progression à distance des deux groupes.	<b>159</b>
<b>116</b>	Les caractéristiques de base des patients qui ont rempli le questionnaire.	<b>163</b>
<b>117</b>	La fiabilité du questionnaire (QLQ C30 et PR25) par échelles, utilisé dans l'étude de la qualité de vie des deux groupes.	<b>164</b>
<b>118</b>	La fiabilité du questionnaire QLQ-PR25 par item, utilisé dans l'étude de la qualité de vie des deux groupes.	<b>165</b>
<b>119</b>	Croisement entre les items du questionnaire QLQ-C30 et les items du questionnaire QLQ-PR25 des deux groupes.	<b>166</b>
<b>120</b>	Répartition selon le score des échelles de la qualité de vie EORTC QLQ-C30*.	<b>167</b>
<b>121</b>	Répartition selon le score des échelles de la qualité de vie EORTC QLQ-PR25.	<b>170</b>
<b>122</b>	Répartition selon le score de l'item santé globale «QL2» et l'âge.	<b>170</b>
<b>123</b>	Répartition selon le score de l'item santé globale «QL2» et l'indice de Karnofsky «Ik».	<b>171</b>
<b>124</b>	Répartition selon le score de l'item santé globale «QL2» et la Classification TNM.	<b>171</b>
<b>125</b>	Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et l'âge.	<b>172</b>
<b>126</b>	Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et l'indice de Karnofsky «Ik».	<b>172</b>
<b>127</b>	Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et la Classification TNM.	<b>172</b>
<b>128</b>	Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et le niveau socio-économique.	<b>173</b>
<b>129</b>	Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et le milieu de vie.	<b>173</b>
<b>130</b>	Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et le niveau intellectuel.	<b>173</b>
<b>131</b>	Répartition selon le score des items «Échelles de symptômes» QLQ-PR25.	<b>174</b>
<b>132</b>	Répartition selon le score des items «Échelles fonctionnelles» QLQ-PR25.	<b>175</b>
<b>133</b>	Le ratio d'hospitalisation entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.	<b>177</b>
<b>134</b>	Le coût médical entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.	<b>177</b>
<b>135</b>	Le coût social entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.	<b>178</b>
<b>136</b>	Le gain en termes d'augmentation du nombre des malades entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.	<b>179</b>

<b>137</b>	Le gain en termes de temps et délibération des appareils de traitement en fonction du mode normo ou hypofractionné.	<b>179</b>
<b>138</b>	Le temps d'attente entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.	<b>180</b>
<b>139</b>	Études Randomisés des Traitements par Radiothérapie Hypo/Normo-fractionnée.	<b>186</b>
<b>140</b>	Comparaison des valeurs de références moyennes des scores de l'état de santé global QLQ-C 30 de la population générale dans le cancer de la prostate tous les stades avec notre étude.	<b>191</b>
<b>141</b>	Comparaison des moyennes des scores des échelles fonctionnelles et des symptômes du questionnaire EORTC-QLQ-C 30 selon les valeurs de références avec celle de notre étude.	<b>191</b>
<b>142</b>	Comparaison des moyennes des scores des échelles des symptômes et échelles fonctionnelles PR-25 avec celle de notre étude.	<b>192</b>

# **INTRODUCTION**

**Introduction :**

Le Cancer de la prostate pose un problème majeur de santé publique. C'est le 2<sup>ème</sup> cancer de l'homme à l'échelle mondiale, avec une fréquence de 13,5% après le cancer du poumon. Depuis les années 90, on note une baisse de la mortalité, lui permettant ainsi d'occuper en 2022 la 8<sup>ème</sup> place. Cette baisse est due aux progrès thérapeutiques des stades évolués et au dépistage, qui permet le diagnostic à un stade précoce [1-2].

En Algérie, le cancer de la prostate occupe la 4<sup>ème</sup> place, il représente 5,4% de tous les cancers, après les cancers du sein, du poumon, colorectaux tout sexe confondu. Chez l'homme, il vient en 3<sup>ème</sup> place après les cancers du poumon et les colorectaux. Par contre, il occupe la 7<sup>ème</sup> place en termes de mortalité avec 1033 cas de décès [1,3] et selon les données épidémiologiques du registre de la région de l'Est et Sud-Est de l'Algérie, pour la période 2014-2017, il se place à la 3<sup>ème</sup> position avec une fréquence de 14,6% de l'ensemble des cancers et un standardisé de 17,9 par 100 000[4].

Selon le registre du cancer de Sétif [5], en 2016, il occupe la 4<sup>ème</sup> place, après les cancers du poumon, colorectal, lymphomes malin, avec une incidence brute de 5,4 par 100 000 habitants et une incidence standardisée de 7,8 par 100 000 [4-6].

Généralement, le cancer de la prostate est asymptomatique. Il est le plus souvent découvert devant une élévation du PSA et/ou une anomalie de la consistance de la prostate détectée au toucher rectal. Le diagnostic reste histologique, sur l'étude anatomopathologique des biopsies prostatiques ou des pièces opératoires [7].

L'espérance de vie du patient, appréciée selon l'âge et les comorbidités, conditionne les investigations à poursuivre ainsi que le choix entre les différentes modalités thérapeutiques [7].

Les cancers de la prostate surviennent majoritairement chez des patients âgés de plus de 70 ans, souvent atteints de graves maladies associées au tabagisme, et donc non candidats à une chirurgie lourde qui met en jeu leur pronostic vital [7], sachant que l'âge médian des patients dans la région de Sétif est de 70 ans [5].

Actuellement, la radiothérapie occupe une place importante dans la prise en charge des cancers localisés de prostate, du faible risque au risque élevé. Elle permet de délivrer une forte dose (plus de 72 Gy) par fraction (de 1,8 à 2 Gy), qu'elle soit seule ou associée à une hormonothérapie, et représente un traitement efficace des cancers de la prostate au prix d'une toxicité modérée, essentiellement vésicale, rectale et sexuelle [8].

La radiothérapie conformationnelle par modulation de l'intensité (RCMI) permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conformationnelle 3D(RT3D) à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée aux volumes cibles en épargnant les organes à risques (OARs). L'escalade de dose a permis une amélioration des résultats carcinologiques de la radiothérapie au prix d'une augmentation du temps de traitement par patient.

Les progrès des techniques d'irradiation, capables de délivrer de plus fortes doses par séance, ont permis le développement de l'hypo-fractionnement dont le principe consiste à délivrer une dose biologique équivalente identique, voire supérieure à un schéma standard, tout en diminuant le nombre de séances (fractionnement) et en augmentant la dose délivrée par séance.

Les objectifs attendus de l'hypo-fractionnement sont d'améliorer les résultats carcinologiques en augmentant la dose biologique équivalente délivrée, de baisser la radio toxicité, de réduire la durée et les coûts de traitement tout en facilitant l'accès des patients aux soins [9]. Donc, il est présenté

comme une solution pour améliorer l'accès au soin (réduit le temps de traitement par patient, et en conséquence augmente le nombre de patients traités par machine) tout en améliorant la qualité de soin [10].

L'hypo-fractionnement n'est pas une idée neuve en radiothérapie [11]. De fait de sa prolifération lente, le cancer de la prostate est plutôt sensible à la dose élevée par fraction, qu'à la dose totale. Cette radiosensibilité est définie selon plusieurs équipes par un rapport ( $\alpha/\beta$ ) bas allant de 1,2 à 1,5 Gy [12-14].

À partir de ces données, plusieurs équipes ont alors adopté des schémas d'hypo-fractionnement en se basant sur un rapport ( $\alpha/\beta$ ), le plus souvent 1,5 Gy et que les auteurs concluaient que le bras hypo-fractionné est similaire au bras conventionnel avec un profil de toxicité acceptable [9].

L'hypo-fractionnement est une option thérapeutique avec un risque de toxicité légèrement accrue et nécessitant donc une technique rigoureuse associant la modulation d'intensité avec un contrôle quotidien du positionnement de la prostate dite radiothérapie guidée par l'image.

Les principaux facteurs de risque de dégradation de la qualité de vie engendrée par la radiothérapie des cancers de la prostate concernent la toxicité aiguë et les déplacements itératifs, qui engendrent une fatigue parfois importante, surtout chez les patients les plus âgés, mais aussi de coût global du traitement, incluant le temps d'occupation de la machine et le transport des patients [8].

Si l'efficacité de la radiothérapie de courte durée est démontrée, l'adoption de ce schéma thérapeutique réduira le fardeau social, affectif et économique du traitement pour les patients et leurs familles.

Dans le but de démontrer l'intérêt d'une irradiation hypo-fractionnée modérée dans le traitement des cancers de la prostate localisés et tendant à les inscrire comme une alternative à l'irradiation normo-fractionnée classique avec la possibilité d'améliorer l'accès au soin, tout en améliorant la qualité de soin, et la qualité de vie des patients qui constitue également la préoccupation du médecin traitant.

Ce travail permet de comparer nos résultats, en termes d'efficacité et de tolérance aux données de la littérature, de souligner la faisabilité d'une irradiation hypo-fractionnée modérée, de démontrer sa place dans l'arsenal thérapeutique, et enfin d'évaluer la qualité de vie des patients et l'impact socio-économique.

Pour illustrer tout ceci, six chapitres ont été consacrés à ce travail :

- Chapitre I : Généralités sur le cancer de la prostate.
- Chapitre II : Place de la radiothérapie dans le cancer de la prostate.
- Chapitre III : Place de la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer de la prostate localisé.
- Chapitre IV : Qualité de vie.
- Chapitre V : Évaluation économique.
- Chapitre VI : L'étude réalisée.

Enfin, une conclusion esquissée à partir des résultats et des analyses effectuées clôture ce travail

**REVUE DE LA  
LITTÉRATURE**

## CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER DE LA PROSTATE.

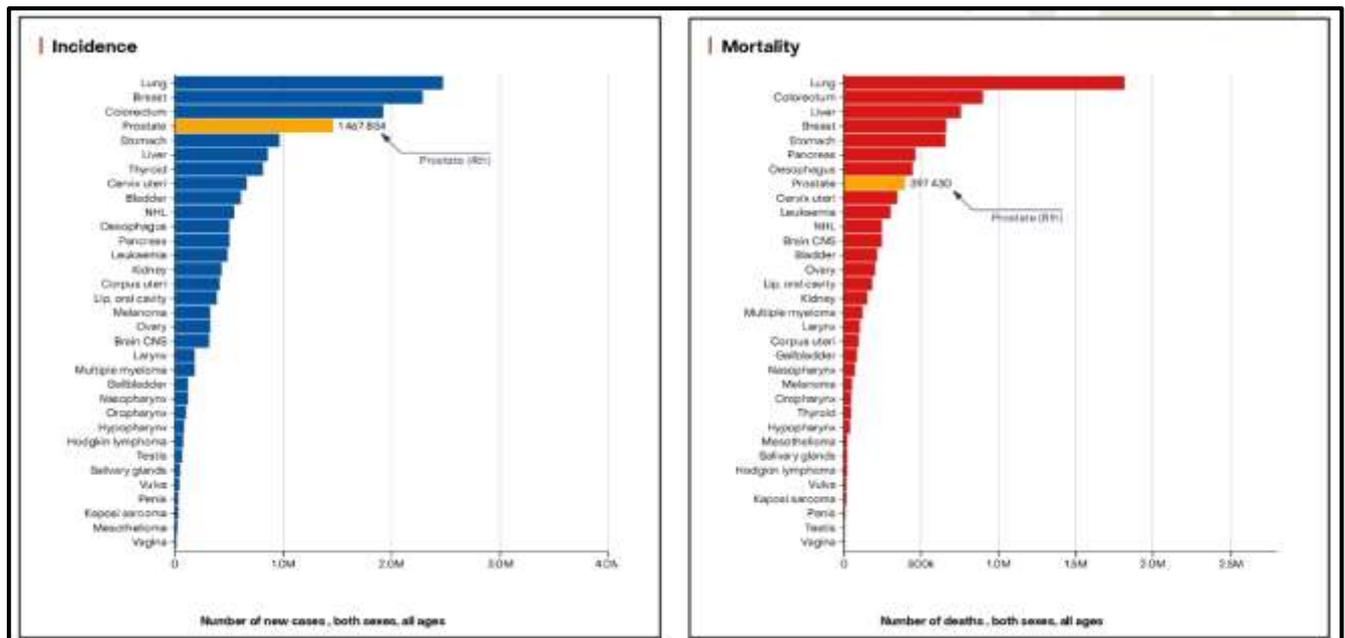
### 1. Épidémiologie :

#### 1.1. Épidémiologie descriptive :

##### 1.1.1. Dans le monde : selon les données du Globocan 2022[1].

Le cancer de la prostate est le deuxième cancer le plus fréquent au monde, avec une fréquence de 7,3% de tous les cancers. Il se classe au 4<sup>ème</sup> rang après les cancers du poumon, du sein et colorectal, avec 1 466 680 nouveaux cas en 2022, tous sexes confondus. Il s'agit le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes dans le monde, avec un risque cumulé de 3,68% et un taux d'incidence standardisé selon l'âge (ASR) de 29,4/100 000[1].

Le cancer de la prostate occupe le 8<sup>ème</sup> rang, avec 396 792 décès en 2022 tout sexe confondu, et la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez les hommes en 2022, soit un taux de mortalité de 4,1% avec un risque cumulé de 0,61%. Le taux de mortalité standardisé selon l'âge est de 7,3/100 000. Avec une prévalence estimée à 5 ans d'un effectif de 5 033 178 cas, soit 126,7/100 000. L'incidence varie considérablement selon les régions, les taux les plus élevés étant observés en Europe du Nord, en Australie/Nouvelle-Zélande, dans les Caraïbes et en Amérique du Nord, et les taux les plus faibles dans plusieurs régions d'Asie et d'Afrique. Par contre, les taux de mortalité les plus élevés étant observés dans les Caraïbes et en Afrique subsaharienne, ce qui indique des disparités en matière de détection et de traitement précoces [1].



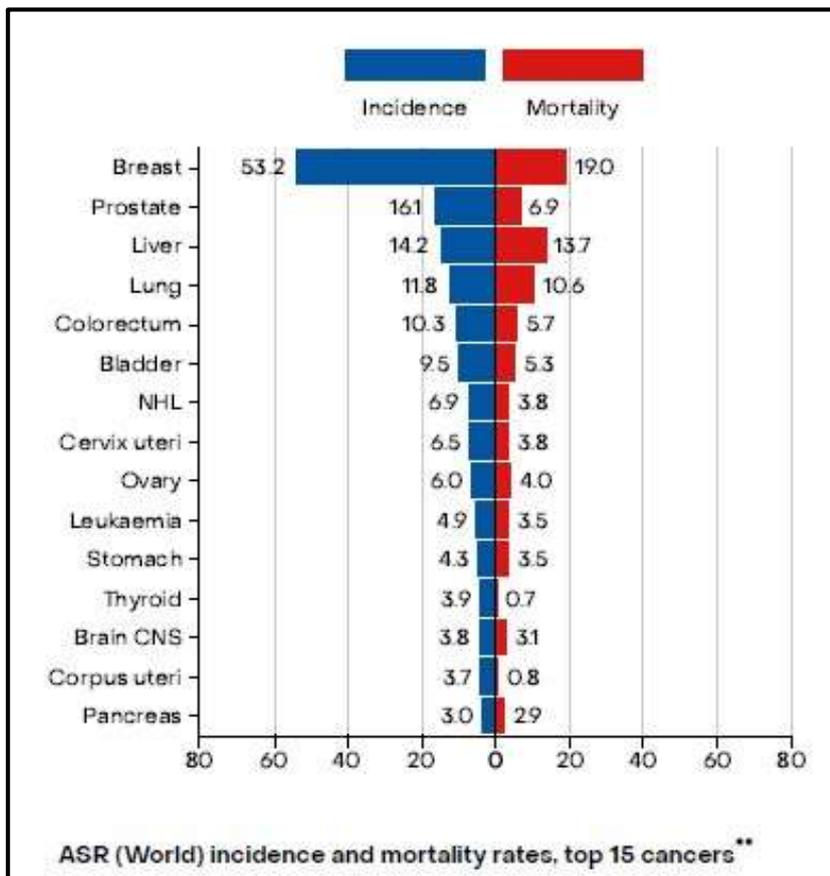
**Fig.1 :** Place du cancer de la prostate en termes d'incidence et de mortalité dans le monde selon les données de Globocan 2022[1].

La tendance de l'évolution de la mortalité diffère sensiblement de la tendance de l'incidence, en diminuant régulièrement depuis la fin des années 1990, cette baisse est attribuée aux pratiques de détection précoce, et une réduction des risques létaux et des progrès thérapeutiques [2].

##### 1.1.2. En Afrique de Nord : selon les données de Globocan 2022 :

Le cancer de la prostate occupe la sixième place, il représente 10,4% des cancers chez l'homme, avec une incidence de 16 686 nouveaux cas, soit un taux standardisé à l'âge de 16,1/100 000, un risque

cumulé de 1,9%. Par contre, il occupe le 10<sup>e</sup> rang en termes de mortalité, avec 6 958 décès soit un taux 6,9/100 000, un risque cumulé de 0,34%. Une prévalence estimée à 5 ans est de 36 352 cas, soit 28,4/ 100 000. [1,2].

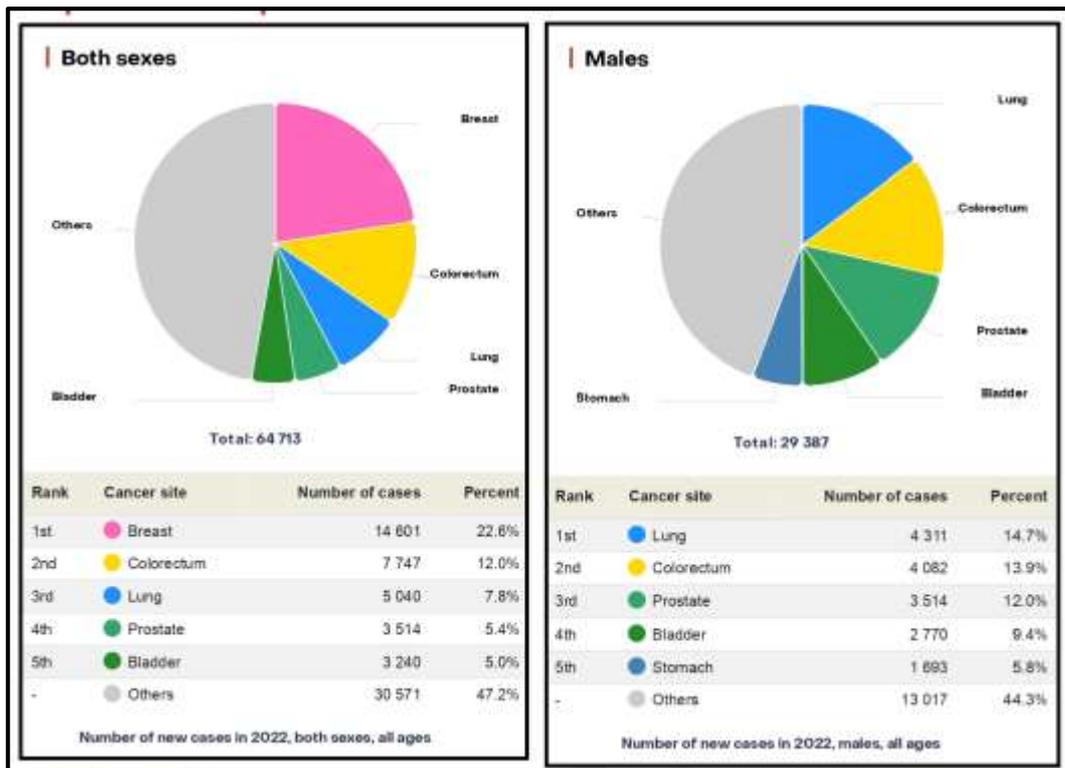


**Fig.2** : Place du cancer de la prostate en termes d'incidence et de mortalité parmi les 15 premières localisations en Afrique du nord selon les données de Globocan 2022[1].

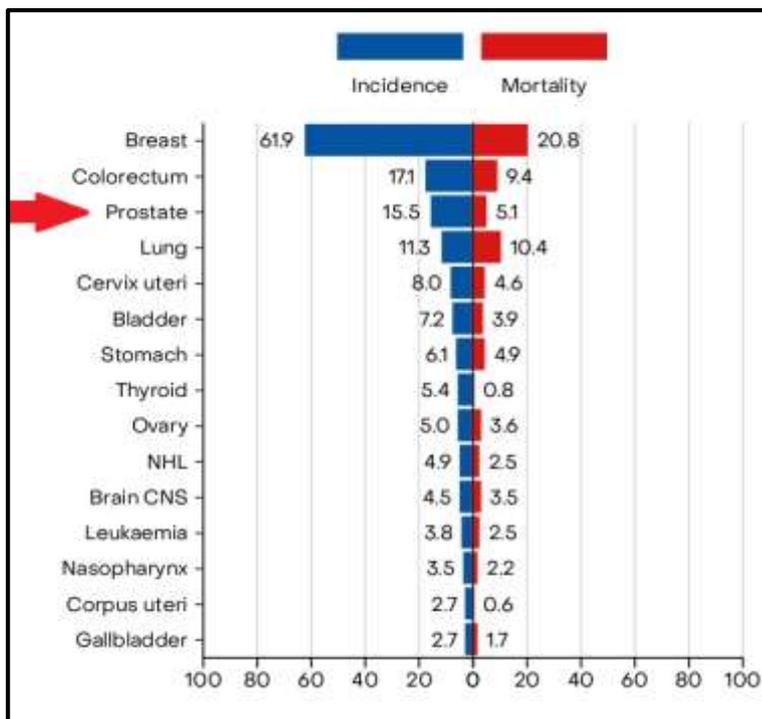
### 1.1.3. En Algérie :

Le cancer de la prostate est à la 4<sup>ème</sup> place, il représente 5,4% de tous les cancers, après les cancers du sein, du poumon et colorectal tous sexes confondus [1]. Il représente le premier cancer urologique, chez l'homme le classant au 3<sup>ème</sup> rang après le cancer du poumon et les cancers colorectaux, avec 3 514 nouveaux cas en 2022, soit (12%) de tous les cancers, il présente un risque cumulé de 1,9% et un taux d'incidence normalisé selon l'âge (ASR) de 15,5 pour 100 000 habitants.

Il se classe au 7<sup>e</sup> rang en termes de mortalité avec 1 333 décès en 2022, un risque cumulé de 0,19%, un taux de mortalité standardisé selon l'âge de 5,1/100 000 et une prévalence estimée sur 5 ans à 8 124 cas, soit 4,6/100 000 [3].



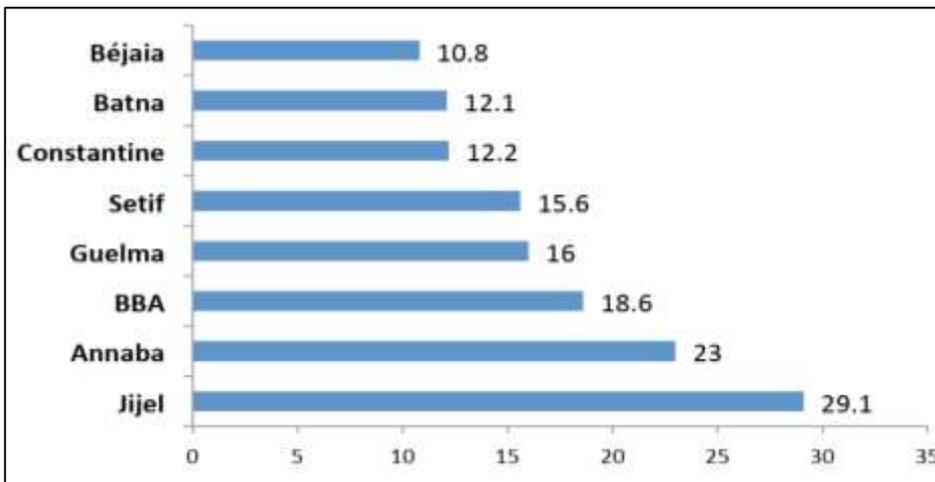
**Fig.3** : Place du cancer de la prostate en termes d'incidence en Algérie selon les données Globocan 2022 [1].



**Fig.4** : Incidence standardisée et mortalité standardisée à l'âge du cancer la prostate en Algérie selon les données de Globocan 2022 [1].

#### 1.1.4. À l'Est et Sud-Est de l'Algérie :

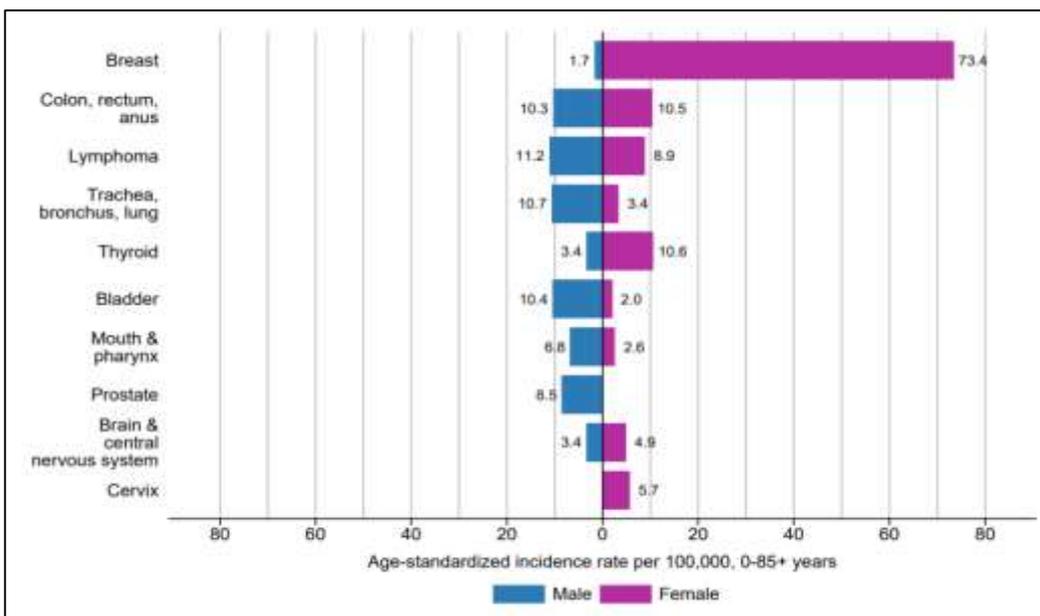
Les données épidémiologiques des registres du cancer de la région Est et du Sud-Est de l'Algérie pour la période 2014-2017 place le cancer de la prostate en troisième position avec 1 194 nouveaux cas, soit 14,6% de l'ensemble des cancers, avec un taux brut de 13,7/100 000 et un taux standardisé de 17,9/100 000. Il se manifeste généralement après 55 ans et culmine à 75 ans [4].



**Fig.5 :** Comparaison des incidences standardisées du cancer de la prostate des quelques registres du réseau Est et Sud-Est, 2017 [4].

### 1.1.5. À Sétif :

Selon le registre du cancer de Sétif [5], en 2020, le cancer de la prostate occupe le troisième rang chez les hommes, avec un taux d'incidence brut de 15,4 pour 100 000 personnes et une incidence standardisée de 8,5 pour 100 000 [5].



**Fig.6 :** Répartition des principaux types de cancers par sexe, Sétif, 2020-2021[5].

#### 1.1.5.1. L'incidence du cancer de la prostate de 1986 à 2018, wilaya de Sétif :

Le cancer de la prostate représente 7,3% de l'ensemble des cancers incidents, 911 cas ont été enregistrés. Le risque augmente avec l'âge à partir de 60 ans, pour atteindre son maximum entre 70 et 75 ans, ainsi que l'âge médian lors du diagnostic est autour de 70 ans [6].

**Tableau n° 1** : Répartition des cas de cancer de la prostate de 1986 à 2018, selon les données du registre du cancer de Sétif, Algérie.

Indicateurs	1986-1995	1996-2005	2006-2015	2016-2018	1986-2018
Nombre de cas	64	191	389	267	911
Taux brut /100 000	1,2	2,8	4,9	9,8	3,9
Par rapport aux autres cancers	2,7	5,0	6,9	10,3	6,3
Risque cumulée 0-64 ans	0,1	0,2	0,2	0,6	0,24
Risque cumulée 0-74 ans	0,3	0,7	0,9	1,7	0,8
Taux standardisé /100 000	2,2	4,9	7,2	14,4	6,4
Âge médian	69	70	71	69	70

### 1.1.5.2. La tendance évolutive, wilaya de Sétif :

L'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate (APC+4,9\*), débute dès le début des années 80 avec un taux d'incidence qui a quadruplé passant de 2,1 en 1986 à 9,8 pour 100 000 habitants en 2016 [5,6]. Son évolution a doublé de 8,7/100 000 en 2014 à 17,9/100 000 en 2017 [4]. Entre 1986 et 2018 l'APC est de +6,1% (IC à 95% [+4,8- +7,5]) [15].

## 1.2. Épidémiologie analytique :

### 1.2.1. Les facteurs de risque :

- **L'âge :**

L'incidence et la mortalité du cancer de la prostate sont très faibles avant 50 ans. Le risque augmente avec l'âge ; plus des trois quarts des cancers sont diagnostiqués chez l'homme après 65 ans [16].

- **Les antécédents familiaux :**

Ce sont des facteurs puissants car, il est le cancer dont lequel l'hérédité joue un rôle important. On distingue deux prédispositions : l'hérédité monogénique, rare (5% des cas), et l'hérédité polygénique, prédominante (95% des cas). Les gènes en cause dans l'hérédité monogénique sont les gènes de réparation de l'ADN (BRCA2, BRCA1, ATM), les gènes de réparation des mésappariements de l'ADN impliqués dans le syndrome de Lynch : le gène HOXB13.

La caractéristique des cancers héréditaires monogéniques est un âge de survenue précoce, et une forte agressivité lors de mutations de BRCA2 et d'HOXB13.

La forme héréditaire qui répond à des critères : nombre de cas dans la famille, leur répartition dans une branche familiale et leur âge de survenue. Par opposition à la forme familiale dont le cancer survient dans la même famille, mais ne répondant pas aux critères du cancer héréditaire, par contre, la forme sporadique, quand il n'y a pas d'antécédent familial direct [17].

- **L'origine ethnique :**

Il est 1,6 fois plus élevé chez les hommes africains et plus faible chez ceux d'origine asiatique. L'âge moyen au diagnostic semble plus bas chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens [17].

- **Les facteurs alimentaires :**

La consommation des graisses mono-saturées, saturées, animales et la consommation de la viande augmente le risque d'être atteint par le cancer de la prostate [16].

- **Les agents infectieux :**

Le papillomavirus (HPV33), les antécédents de syphilis ou de gonococcie semblent être associés à un risque plus élevé du cancer de la prostate [16].

- **L'exposition professionnelle :**

Certains pesticides, en particulier chez les applicateurs de pesticides et les employés des usines de production de pesticides, serait associée à un risque du cancer de la prostate.

- **Les facteurs protecteurs :**

La consommation de tomate, de poissons, les aliments riches en sélénium (noix de Brésil), sont considérés comme des aliments de protection contre le cancer de la prostate [16-18]. Les études ne sont pas concluantes, donc elles restent des hypothèses et des pistes de recherche.

### 1.2.2. La chimio-prévention :

L'utilisation de sélénium, de vitamine E ou d'aspirine pour prévenir le cancer de la prostate n'est pas recommandée. La probabilité d'apparition du cancer de la prostate peut augmenter avec l'apport en vitamine E [10], ainsi que la diminution de l'incidence du cancer de la prostate due au (finastéride ou dutastéride) est limitée aux cancers détectés par biopsies systématiques. De plus, les informations concernant l'impact à long terme de ces agents préventifs sont insuffisantes [19-20].

### 1.2.3. La survie :

Selon l'étude internationale visant à surveiller les tendances de la survie au cancer dans le monde CONCORD-3 entre 2000 et 2014 [21] et l'étude internationale du centre international de recherche sur le cancer, sur la survie des personnes atteintes de cancer, SERVCAN-3 [22], entre 2008 à 2014, la survie nette variait considérablement entre les pays et les régions du monde, les estimations augmentant régulièrement avec l'augmentation des niveaux d'indice de développement humaine (IDH).

Le cancer de la prostate appartenait au groupe des cancers où la survie nette médiane à 3 ans est élevée ( $\geq 80\%$ ). Dont la survie nette à trois ans était proche ou supérieure à 85%. Cependant, des différences de survie étaient évidentes en Afrique, avec une survie nette à 3 ans de 46,0% IC à 95% [34,0–57,2] en Afrique du Sud et 87,9% IC à 95% [78,2– 93,5] en Algérie [22].

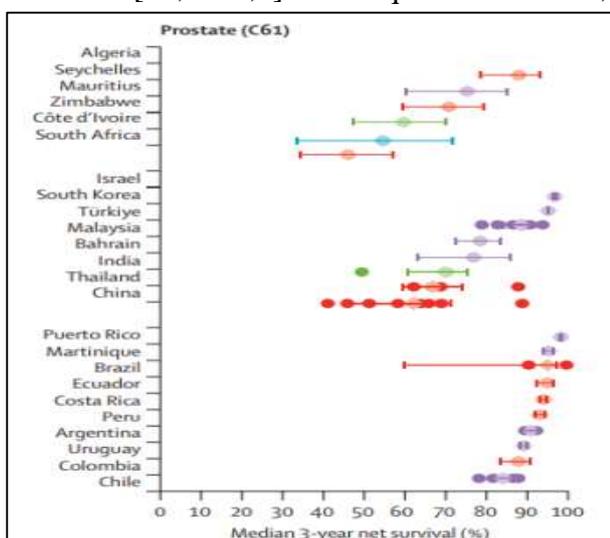


Fig.7 : Survie nette ajustée selon l'âge à 3 ans par pays, région du monde et IDH 2019[22].

### 1.2.3.1. La survie en Algérie :

Les données de survie disponibles au niveau national proviennent de deux études internationales de recherche sur la survie : L'étude SERVCAN 3 [22], avec la participation de trois registres Algériens, Sétif, Batna et Annaba, dont les résultats de Sétif sont représentés dans le tableau n° 2.

L'étude CONCORD-3 [21] qui estime les taux de survie pour plusieurs types de cancer en Algérie, met en évidence une amélioration des taux de survie de plusieurs localisations cancéreuses entre les deux périodes 2000-2004 et 2010-2014.

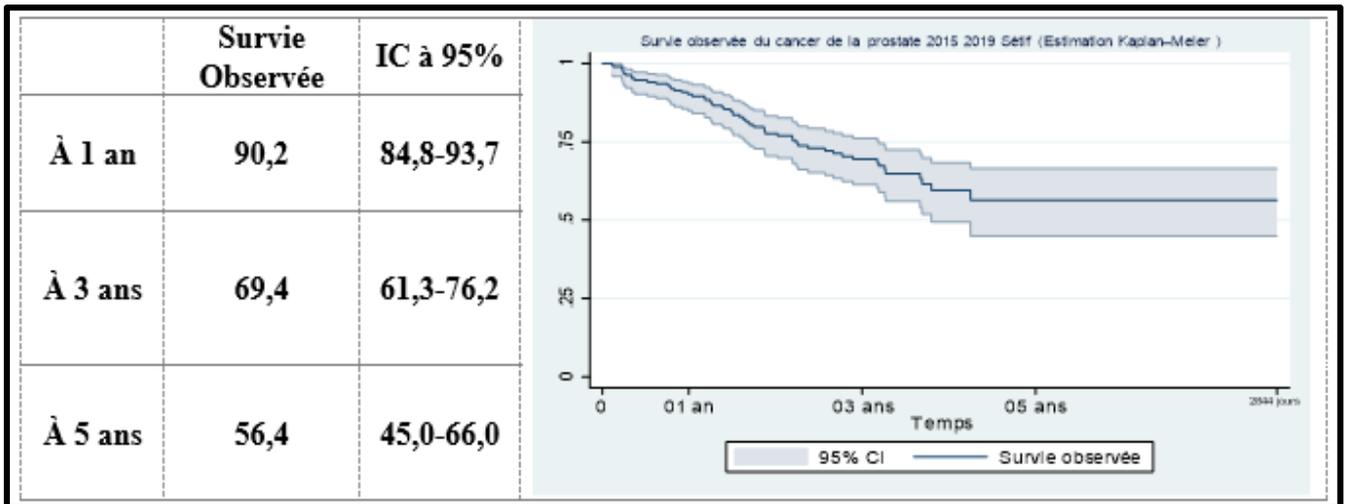
Pour le cancer de la prostate ; la survie nette à 05 ans est passée de 50,3%, IC à 95% [41,0–59,6] entre 2005 et 2009 à 64,1%, IC à 95% [56,6–71,6] entre 2010 et 2014 [15].

**Tableau n° 2 :** Survie observée et survie nette à 01, 03 et 05 ans des principaux cancers, 2008- 2012, Sétif (Servcan-3) [22].

Localisation du cancer	Survie observée (%), IC à 95%			Survie nette (%), IC à 95%		
	01 an	03 ans	05 ans	01 an	03 ans	05 ans
Nasopharynx (C11)	64,2 (56,9-70,5)	54,0 (46,7-60,8)	52,2 (44,7-59,2)	63,9 (55,0-71,4)	56,5 (47,3-64,7)	56,3 (45,4-65,9)
Esophage (C15)	71,0 (51,6-83,7)	14,3 (4,6-29,3)	9,6 (2,0-24,4)	72,0 (49,6-85,7)	15,9 (4,7-33,1)	14,9 (3,9-32,9)
Estomac (C16)	79,4 (73,7-84,0)	47,0 (40,0-53,7)	26,0 (17,5-35,2)	76,9 (69,5-82,7)	37,6 (29,3-45,9)	12,8 (5,0-24,3)
Colon (C18)	91,4 (87,8-94,0)	71,7 (66,3-76,4)	61,2 (54,7-67,0)	91,0 (85,6-94,5)	66,9 (58,9-73,6)	52,7 (42,4-62,1)
Rectum (C19-20)	92,3 (88,2-95,0)	73,8 (67,7-79,0)	72,6 (66,4-77,9)	91,8 (85,3-95,5)	66,8 (57,7-74,5)	67,4 (57,5-75,5)
Foie (C22)	64,2 (50,9-74,8)	23,2 (13,1-35,1)	15,5 (6,1-28,8)	65,6 (51,5-76,5)	23,6 (12,5-36,6)	17,8 (7,2-32,2)
Poumon (C33-34)	76,0 (72,1-79,4)	40,4 (36,2-44,7)	23,5 (19,3-27,9)	75,7 (71,2-79,6)	39,3 (34,3-44,2)	23,6 (19,0-28,6)
Sein (C50), femmes	96,0 (94,8-96,9)	83,9 (81,8-85,9)	65,4 (62,0-68,6)	94,8 (92,3-96,6)	77,4 (73,2-81,0)	48,1 (41,6-54,2)
<b>Prostate (C61)</b>	<b>86,6 (80,6-90,9)</b>	<b>76,5 (69,3-82,3)</b>	<b>69,1 (60,5-76,3)</b>	<b>91,3 (84,3-95,3)</b>	<b>87,9 (78,2-93,5)</b>	<b>90,0 (76,8-95,9)</b>
Vessie (C67)	69,4 (63,4-74,7)	45,8 (39,4-51,9)	39,2 (32,4-45,9)	72,1 (65,9-77,5)	50,3 (43,2-57,0)	47,1 (39,2-54,7)
Col de l'utérus (C53)	93,3 (88,7-96,1)	75,6 (68,8-81,2)	65,1 (56,9-72,1)	95,0 (90,0-97,6)	79,3 (71,9-85,0)	71,0 (62,0-78,2)
Ovaire (C56)	88,1 (79,0-93,4)	71,5 (60,3-80,1)	62,0 (49,3-72,4)	84,7 (70,8-92,3)	61,2 (45,0-74,0)	54,9 (39,3-68,0)
LNH (C82-86, C96)	81,8 (77,1-85,7)	62,6 (56,8-67,8)	57,4 (51,1-63,2)	84,3 (79,0-88,3)	66,2 (59,5-72,1)	64,8 (57,2-71,3)
Leucémie (C91-95)	60,8 (52,3-68,3)	44,3 (36,0-52,3)	43,3 (34,9-51,3)	62,3 (52,9-70,4)	47,1 (37,2-56,4)	49,2 (38,7-58,8)

### 1.2.3.2. La survie observée des hommes atteints de cancer de la prostate à Sétif 2015-2019 :

La survie observée du cancer de la prostate est de 90,2% à 01 an, de 69,4% à 03 ans et de 56,4% à 05 ans. Il n'y a pas de différence significative de survie observée selon les tranches d'âge ( $p=0,19$ ) [5].

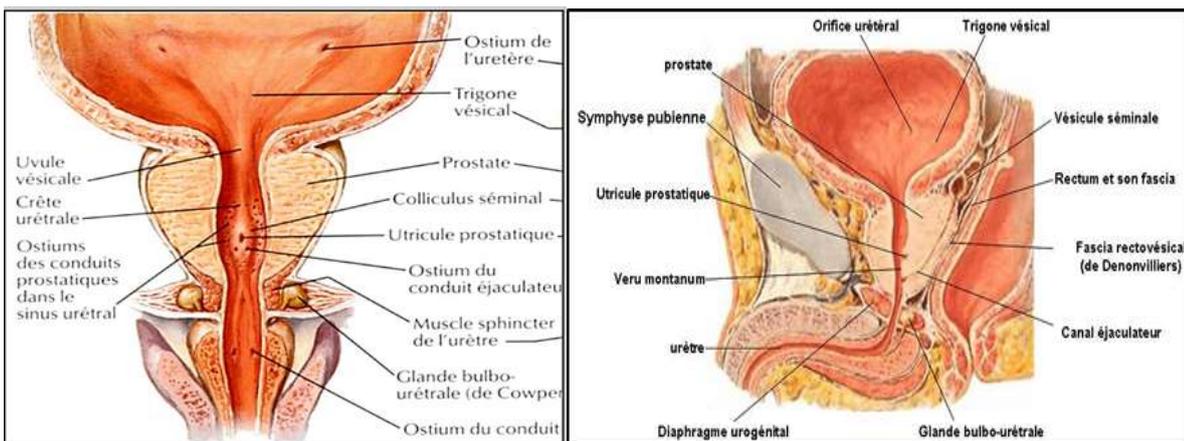


**Fig.8** : Survie observée à 01, 03 et 05 ans et IC à 95%, du cancer de la prostate, 2015-2019, Sétif [15].

**2. Anatomie de la prostate :**

La prostate, étant la plus grande glande exocrine du système urogénital masculin. Elle occupe une position à l'intersection des voies génitales et urinaires et elle joue un rôle central dans la synthèse et l'émission du liquide spermatique. En raison de son contact étroit avec l'urètre, le col de la vessie, le sphincter urétral intrinsèque, ainsi qu'avec les structures responsables du maintien de la vessie, telles que les ligaments pubo-vésicaux et le fascia pelvien, la prostate prend une forme d'une châtaigne, de la taille d'une prune et pèse environ 15 à 20 g [23].

Elle est située dans la région sous-péritonéale entre la symphyse pubienne et le rectum en postérieur, en forme de cône. Elle possède une base en contact avec le col de la vessie et un sommet qui repose sur le plancher pelvien à proximité du muscle élévateur de l'anus, de plus, elle est liée à la partie terminale des uretères, des canaux déférents et des vésicules séminales, dont les canaux se combinent avec le canal déférent pour former les canaux éjaculateurs [24].



**Fig.9** : Coupes frontale et sagittale de la prostate, Netter F.H, M.D. *Atlas d'Anatomie Humaine*. Masson, édition 2004.

**2.1. Configuration interne de la prostate :**

La glande prostatique à une forme d'un cône inversé, avec une base supérieure et un sommet inférieur. Elle possède un sphincter supérieur lisse et un sphincter inférieur strié volontaire. L'urètre traverse la prostate, ce qui permet d'observer le verumontanum, qui abrite l'utricule prostatique et les canaux éjaculateurs droit et gauche ; qui sont composés de tissus de soutien et de glandes appelés acini.

La prostate est constituée de cellules sécrétoires et d'une membrane basale à l'intérieur de l'acini, tandis que le tissu de soutien contient des fibres musculaires, des fibroblastes et du tissu endothélial. [32-33].

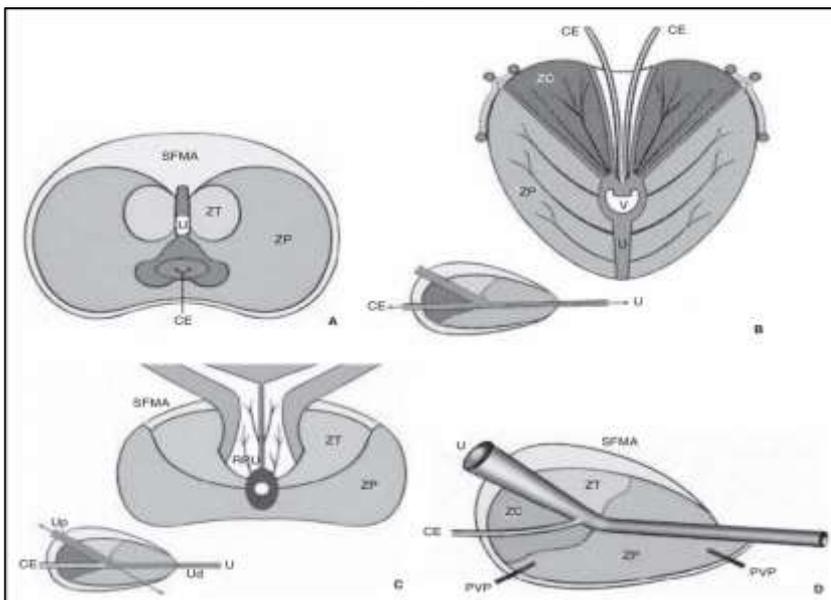
## 2.2. Anatomie intrinsèque ou anatomie zonale de la glande prostatique :

La description anatomique de la prostate a fait l'objet de nombreuses études au cours du siècle dernier. La première délimitation des lobes de la prostate a été faite par Lowsley en 1915 [25] et le modèle anatomique actuellement accepté a été proposé par McNeal en 1968 [26].

La glande est composée principalement du tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et des fibres musculaires lisses, segmentés en quatre zones [27-29].

- **La zone de transition** : qui entoure l'urètre proximal de la prostate, est constituée de deux lobes représentant 5% de la masse glandulaire.
- **La zone centrale** : située en arrière de la zone de transition, enveloppe les canaux éjaculateurs et constitue la majeure partie de la base de la prostate, soit 25% de la masse glandulaire.
- **La zone périphérique**, quant à elle, ne constitue qu'une petite partie de la base de la prostate, mais englobe essentiellement la totalité de l'apex de la prostate, soit 70% de la masse glandulaire.
- **La zone du stroma fibromusculaire antérieur** provient du col proximal de la vessie et du sphincter strié distal ; se situe devant l'urètre prostatique. Cette zone, constituée de fibres musculaires lisses et striées, est dépourvue de tissu glandulaire.

Au tour de la prostate se trouve une pseudo-capsule constituée d'une couche interne de muscle lisse et d'une couche externe de collagène [30].



**Fig.10** : Anatomie zonale de la prostate selon Mc Neal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale-oblique (médiante) (C) et sagittale (D) (d'après l'EMC). U : urètre ; Up : urètre proximal ; Ud : urètre distal ; V : verumontanum ; CE : canal éjaculateur ; RPU : région périurétrale ; PVP : plexus veineux prostatique ; ZP : zone périphérique ; ZT : zone de transition ; ZC : zone centrale ; SFMA : stroma fibromusculaire antérieur [26].

## 2.3. Vascularisation de la prostate :

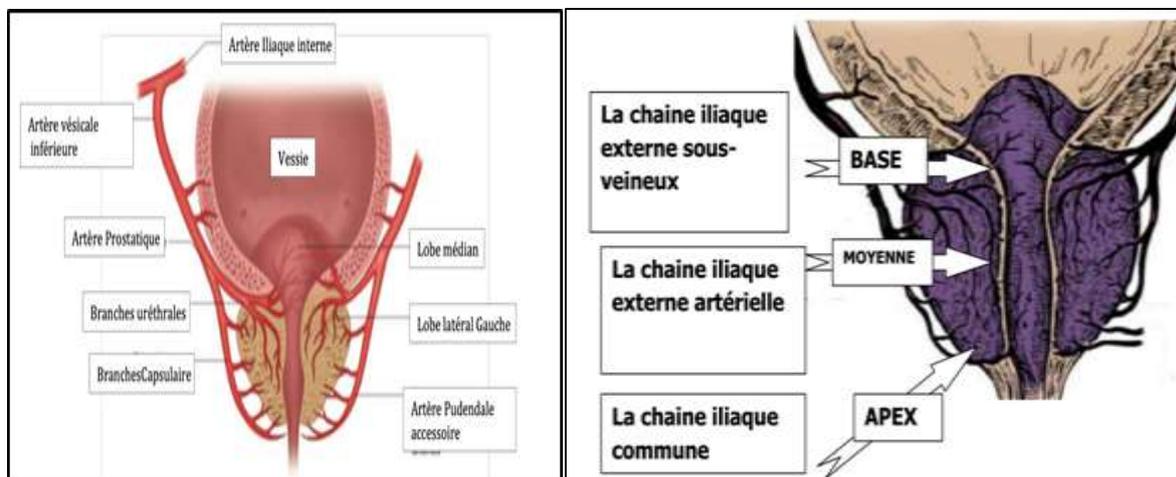
- **La vascularisation artérielle de la prostate** : provient principalement de l'artère iliaque interne, branche de l'artère vésicale inférieure. Le col de la vessie et la zone de la prostate péri-urétrale sont vascularisés par les branches urétrales, tandis que la zone de la prostate périphérique est vascularisée par les branches capsulaires antérieures et postérieures [31].

• *La vascularisation veineuse de la prostate* : est facilité par le plexus de Santorini, qui traverse le fascia pré prostatique pour rejoindre éventuellement les veines iliaques internes [31].

#### 2.4. Drainage lymphatique de la prostate :

Le drainage implique un réseau de ganglions comprenant les ganglions obturateurs, hypogastriques, iliaques externes, prés sacrés et de promontoires, ces voies lymphatiques relient la prostate aux ganglions lymphatiques ilio pelviens, le drainage se faisant depuis la périphérie de la glande et principalement vers les angles postéro-latéraux de la prostate.

Le schéma de drainage varie en fonction de sa localisation anatomique, ainsi que la face postérieure dirige le drainage vers les ganglions lymphatiques iliaques externes sous-veineux, tandis que la partie médiane de la prostate s'écoule vers le groupe iliaque interne. L'apex prostatique est drainé par des collecteurs situés le long du muscle élévateur de l'anus, vers les ganglions lymphatiques sacrés latéraux du groupe iliaque interne, puis vers les ganglions lymphatiques pré sacrés, enfin les vaisseaux lymphatiques de la face antérieure suivent les vaisseaux pudendaux situés sous le muscle élévateur de l'anus en direction du ganglion pudental [32].



**Fig.11** : Vascularisation et drainage lymphatique de la prostate [28].

#### 2.5. Innervation de la prostate :

Elle est assurée par les branches terminales des plexus nerveux hypogastriques inférieurs situées dans le plan interfascial adjacent à la prostate. Les lames sacro-recto-génito-pubiennes contiennent des fibres nerveuses. Les nerfs destinés aux corps caverneux du pénis provenant de la partie inférieure des plexus hypogastriques inférieurs traversent ce que l'on appelle communément «les bandelettes neurovasculaires» [33].

#### 2.6. Vésicules séminales :

Les vésicules séminales sont situées en arrière de la vessie, derrière le col de la vessie et au-dessus et derrière la prostate. Ils ont une longueur de 30 mm et une épaisseur de 15 mm et ressemblent à un tube déroulé de 12 cm de long. Elles sont recouvertes par le feuillet antérieur du fascia de Denonvilliers, ils sont reliés par les bulbes déférentiels, qui sont des dilatations terminales du canal déférent qui convergent vers des anneaux éjaculateurs situés au centre de la prostate [23-24].

### 3. Etude histopathologique :

#### 3.1. Type histologique :

Dans 90% des cas, la forme histologique du cancer de la prostate est un adénocarcinome provenant de la zone périphérique de la prostate ; le carcinome neuroendocrinien est rare et le sarcome de la prostate est extrêmement rare.

#### 3.2. Score de Gleason :

Ce score a été développé par le Dr Donald F. Gleason en 1966 [34], est un score histologique basé sur l'analyse de nombreux tissus prostatiques. Ce système définit le grade et constitue actuellement la classification histo-pronostique la plus utilisée dans le cancer de la prostate.

Il s'agit d'un score architectural qui est déterminé en fonction de la présence de plusieurs populations tumorales coexistantes dans un tissu particulier. Ces dernières font l'objet d'une analyse anatomopathologique comparative par rapport à un modèle de tissu sain, en utilisant une échelle allant de 1 à 5, de la plus différenciée (présentant une grande ressemblance avec un tissu sain) à la moins différenciée (n'ayant pratiquement aucune caractéristique en commun avec le tissu sain), en général, les tumeurs présentant des niveaux d'indifférenciation plus élevés présentent une agressivité accrue.

#### 3.3. Modèle du calcul de score de Gleason :

Le calcul se fait par la somme des deux grades les plus représentés. Le premier grade représentant la population tumorale majoritaire, ainsi, le score maximum est de 10, par conséquent, pour le score Gleason 7, la malignité sera plus élevée pour les grades 4+3 que pour les grades 3+4, cependant, s'il n'y a qu'un seul grade dominant, le pathologiste l'inclut toujours dans le calcul, par exemple, si seul le grade 4 est observé, le score de Gleason devient 8 (4+4).

L'agressivité des tumeurs est définie par le score de Gleason comme suit :

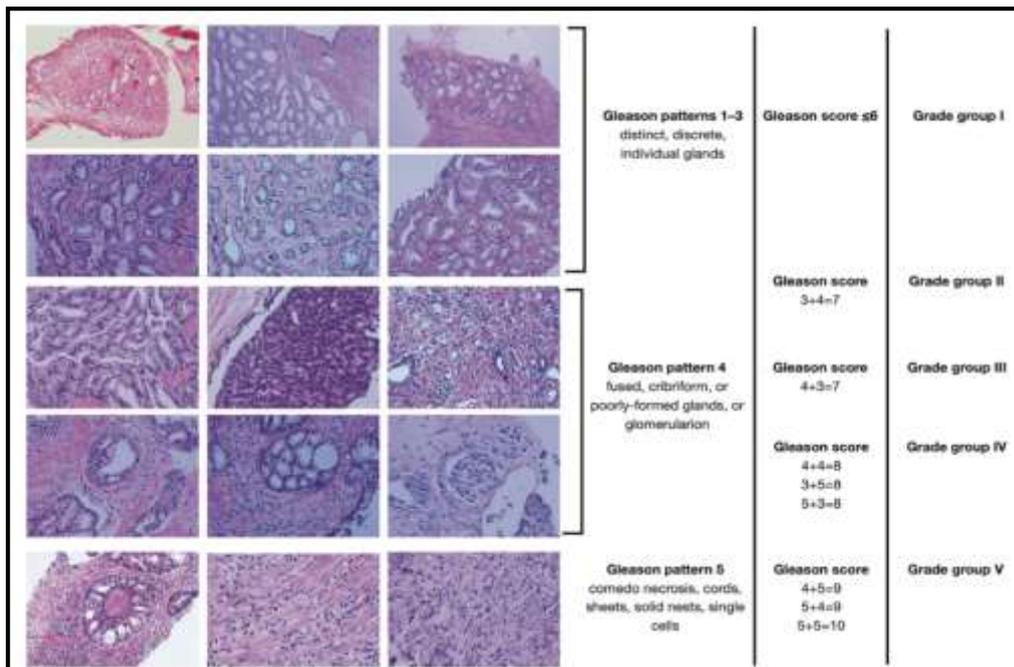
- Tumeurs du score de Gleason 6 (3+3) : tumeurs peu différenciées et moins agressives.
- Tumeurs avec un score de Gleason 7 (3+4 ou 4+3) : modérément différenciées, les tumeurs de Gleason 4+3 étant plus agressives que les tumeurs 3+4.
- Tumeurs avec un score de Gleason de 8-9-10 : tumeurs très indifférenciées et extrêmement agressives.

#### 3.4. Classification ISUP (International Society of Urological Pathology) :

Cette classification est introduite en 2014, présente une approche révisée pour utiliser le score de Gleason de manière plus compréhensible. Cette classification facilite la différenciation claire entre des scores distincts, améliorant ainsi la précision du diagnostic [35-36].

**Tableau n° 3 :** Les groupes de la classification ISUP en fonction du score de Gleason et du degré de différenciation [35].

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



**Fig.12** : Correspondances anatomopathologiques entre le score de Gleason et la nouvelle classification ISUP [36].

#### 4. Diagnostic clinique du cancer de la prostate :

##### 4.1. Circonstances de découverte :

Le cancer de la prostate est généralement asymptomatique, il est détecté soit par une augmentation du taux de PSA sérique total, soit une anomalie de la consistance de la prostate détectée lors d'un examen au toucher rectal ou lors d'un examen anatomopathologique des tissus prélevés de traitement chirurgical d'un adénome prostatique par une résection transurétrale de la prostate (RTUP) ou adénomectomie. Il est aussi détecté devant des symptômes bas urinaires, moins fréquemment, lors d'une infection des voies urinaires, d'une hématurie, d'une rétention urinaire chronique ou aiguë, d'une lombalgie ou d'une douleur osseuse en cas de métastases osseuse [7,37].

##### 4.2. Examen clinique :

###### 4.2.1. Interrogatoire :

Le but est de rechercher les facteurs de risque, les antécédents des patients, leurs habitudes toxiques, les comorbidités, les circonstances de découvertes, l'apparition des symptômes et leurs caractéristiques évolutives.

###### 4.2.2. Examen physique :

L'examen est dominé par le toucher rectal, qui est un temps essentiel, doit être fait avant de prescrire la mesure de la PSA. Un toucher rectal suspect est associé à un risque plus élevé de développer une tumeur indifférenciée et justifie des biopsies de la prostate, quel que soit le taux de PSA. Pour cela, il permet d'évaluer le volume de la prostate et recherche des anomalies telles qu'une asymétrie des contours ou de la consistance, un nodule dur, irrégulier et non douloureux et/ou une invasion de la capsule, des vésicules séminales ou des organes de voisinages. Et enfin, toute anomalie perçue, donne lieu à une discussion sur la nécessité d'une biopsie de la prostate, selon le contexte clinique, la valeur prédictive positive d'un toucher rectal anormal avec un taux de PSA de 2 ng/ml varie de 5% à 30% selon les séries, mais à l'inverse, un toucher rectal normal n'exclut pas une atteinte de la prostate. L'examen de l'abdomen et du périnée ne montre aucuns signes [7,37-38].

## 5. Diagnostic biologique :

### 5.1. Le PSA (Prostate Spécifique Antigène) :

Le PSA est une protéine produite principalement par les cellules épithéliales de la prostate et en petites quantités. Elle joue un rôle dans la liquéfaction des spermatozoïdes et n'est pas spécifique au cancer de la prostate. Au début des années 1990, il a révolutionné la prise en charge du cancer de la prostate et a contribué de manière significative au diagnostic précoce. Le taux de PSA peut être élevé en cas d'examen urologique, d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), d'inflammation ou d'infection de la prostate, ou diminué en cas de traitement par finastéride [39-40].

La mesure de taux de PSA concerne le PSA total qui est formé du PSA libre et du PSA lié, ainsi que le rapport PSA libre /PSA total. Il est réservé aux patients avec un PSA entre 4 et 10 ng/ml, pour lesquels la poursuite de l'élévation du PSA fait poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies [41]. Le taux sérique normal de PSA est inférieur à 4 ng/ml pour l'ensemble de la population.

En utilisant ce seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter le cancer est d'environ 70%, avec une spécificité de 90%. Lorsque le PSA total se situe entre 4 et 10 ng/ml, 70% des cancers diagnostiqués sont localisés.

La densité de PSA est une mesure qui compare le taux de PSA total au volume de la prostate, elle permet d'améliorer la valeur diagnostique du PSA dans la plage de 2,5 à 10 ng/ml.

L'évolution du PSA dans le temps (cinétique, temps de doublement) est un facteur pris en compte dans le diagnostic [33].

### 5.2. Autres marqueurs :

Plusieurs indicateurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont été créés pour répondre à la demande d'ajuster la prise en charge des patients et de différencier les formes agressives de cancer de la prostate au sein d'une population atteinte de ce cancer [42].

➤ Le cancer de la prostate entraîne une surexpression du **PCA 3**, un gène non codant, il est envisageable d'évaluer les ARNm du PCA3 et du PSA dans les urines, le rapport ARNm PCA3/PSA urinaire indique une probabilité de développer un cancer [43].

➤ Le score PHI (Prostate Health Index «Index de Santé de la Prostate»), qui regroupe les trois types de PSA (PSA total, PSA libre, -2proPSA), est un indicateur prédictif du cancer de la prostate et comme moyen en cas de surveillance active [44].

Il est probable que les analyses génétiques de l'ADN constitutionnel et/ou de l'ADN tumoral soient à l'avenir les marqueurs les plus utilisés, permettant ainsi de prédire un risque de cancer agressif. Ils sont toujours en cours de validation comme le 4Kscore, Oncotype DX (GPS), Prolaris, Decipher test [41].

## 6. Imagerie du cancer de la prostate :

### 6.1. Échographie :

Elle présente une sensibilité et une spécificité limitée dans la détection du cancer de la prostate. Elle n'a pas de place pour détecter le cancer ni à évaluer l'extension tumorale [37]. Elle sert à mesurer le volume de la prostate, à évaluer le résidu post-mictionnel et à guider les biopsies, à poser des grains d'iode radioactif (curiethérapie) ou des grains d'or dans la prostate [41].

### 6.2. Tomodensitométrie (TDM) :

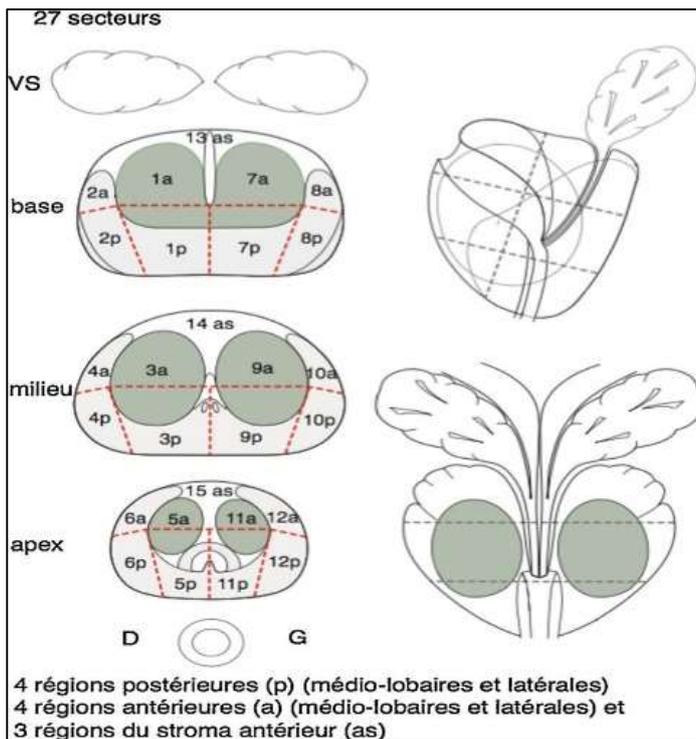
Lorsqu'il y a une maladie localisée, le scanner est désormais remplacé par l'IRM, dont les résultats sont identiques pour l'extension ganglionnaire. Cependant, dans le cas où l'IRM est contre-indiquée, elle reste recommandée. Lorsqu'il y a une maladie localement avancée ou des métastases ganglionnaires ou osseuses [41].

### 6.3. Imagerie par résonances magnétique (IRM) :

Cet examen reste la référence. Pour une IRM prostatique à 1,5 ou à 3 Tesla, il est nécessaire qu'elle soit multiparamétrique, comprenant tous les séquences morphologiques et des séquences fonctionnelles de perfusion et de diffusion. L'évaluation peut être réalisée à l'aide d'une antenne endorectale, d'une antenne externe ou en combinant ces deux antennes [45].

Il est nécessaire d'inclure dans le compte rendu, la mesure du volume prostatique, ainsi les différentes zones suspectes (ou cibles) ont été identifiées et analysées de manière objective en utilisant la dernière version du score Prostate Imaging Report and Data System [PI-RADS] et subjective en utilisant la méthode Likert avec une échelle allant de 1 à 5 (1 normal, 2 probablement normal, 3 équivoque ou douteux, 4 suspect et 5 très suspect).

Enfin un schéma standardisé comprenant 27 secteurs qui incluent les cibles avec leur position et leur niveau de suspicion, et idéalement une planche résumée [46-49].



**Fig.13 :** Schéma de prostate en 27 secteurs pour l'interprétation standardisée de l'IRM et la réalisation des biopsies ciblées [49].

#### 6.3.1. Cartographie tumorale :

La performance de l'IRM-multiparamétrique est influencée par l'agressivité du cancer et le volume du cancer, avec une sensibilité exceptionnelle pour les scores de Gleason supérieurs à 7. Il est plus compliqué de détecter les cancers de petit volume inférieur à 1 cm<sup>3</sup> et bien différenciés (score de Gleason inférieur à 6) [50-51]. Cela est objectivé par une étude récente PROMIS, les cancers

de petit volume (0,5-1 cm<sup>3</sup>) avec un score de Gleason inférieur à 6 étaient détectés à 82%, tandis qu'ils étaient détectés à 85% à volume égal pour les scores de Gleason  $\geq 7$  [52].

Par ailleurs, pour les tumeurs de plus de 1 cm<sup>3</sup>, le taux de détection était de 84% pour les scores de Gleason inférieurs à 6 tandis que 88% pour les scores de Gleason supérieurs à 7 [52]. Dans l'étude PRÉCISION [53] ; on a étudié un bras avec des biopsies standard sans IRM et un bras IRM, avec des biopsies ciblées. Si l'IRM est positive (PI-RADS  $\geq 3$ ) et sans biopsie en cas d'IRM négative, l'analyse a montré que L'IRM a révélé une augmentation significative du taux de détection de 38% *versus* 26%, ( $p = 0,005$ ), il y avait une diminution significative du nombre de patients atteints d'un cancer cliniquement non significatif dans le groupe IRM [(9,0%) *versus* (22,0%)], ( $p < 0,001$ ).

### 6.3.2. Place de l'IRM dans la détection du cancer :

Les biopsies cibles aux anomalies à l'IRM permettent de repérer davantage de lésions importantes, ainsi qu'une meilleure estimation de la taille de la tumeur et du score de Gleason [54]. Avant une première série de biopsie, il a été démontré que les biopsies ciblées ont été plus efficaces pour détecter des cancers significatifs [55]. Une méta-analyse récente a conclu que les arguments actuellement disponibles pour valider l'importance de l'IRM avant une première série de biopsies étaient limités, mais qu'elle était très avantageuse en cas de deuxième série de biopsies, avec un taux de détection des cancers significativement supérieur à celui des biopsies systématisées [56]. Dans son dernier rapport, l'AFU recommande fortement la réalisation systématique de l'IRM prostatique avant la biopsie [57].

## 7. Diagnostic histopathologique :

### 7.1. Biopsies prostatiques :

L'évaluation pré-biopsie : permet d'informer le patient et de réduire le risque de complications ; à savoir les risques de complications allergiques, hémorragiques ou infectieuses, sachant que l'étude cytobactériologique des urines (ECBU) systématique n'est pas prouvée de manière scientifique, mais sa seule motivation demeure médico-légale, par contre on préconise une antibioprophyllaxie avant de procéder à des biopsies prostatiques. L'utilisation d'une résection trans-urétérale de la prostate pour diagnostiquer le cancer de la prostate est déconseillée [41].

Elles sont réalisées sous une anesthésie locale à base d'un bloc périprostatique de lidocaïne. La voie transrectale écho-guidée avec l'emploi d'une aiguille 18-22 G est la méthode privilégiée. Il est possible d'effectuer une anesthésie générale ou locorégionale. À noter que dans certaines situations spécifiques telles que l'intolérance physique ou psychologique à l'acte, la sténose anale, les antécédents de chirurgie ou de pathologies anorectales, les biopsies prostatiques sont réalisées par la voie périnéale [58].

#### 7.1.1. Premières biopsies :

Le schéma sextant est jugé inapproprié en raison de son taux de détection inférieur de 30% à celui des autres programmes étendus. Dans les cas où aucune anomalie clinique (stade CT1c) ou aucun résultat d'imagerie n'est détecté, il est conseillé d'opter pour le schéma standard étendu impliquant 12 échantillons. Ces biopsies sont effectuées dans chaque lobe aux niveaux medio-lobaire et latéral, de la base, au milieu et à l'apex. Si la prostate présente un volume inférieur à 40-50 cm<sup>3</sup>, la réalisation de deux biopsies de l'apex medio-lobaire, comme indiqué dans le schéma de dix biopsies, peut ne pas être nécessaire. L'utilisation d'un schéma de biopsie dépassant 12 échantillons initialement n'a pas d'impact significatif sur le taux de détection.

En présence d'anomalies cliniques ou d'indications d'imagerie, des biopsies ciblées supplémentaires deviennent impératives. La persistance d'une suspicion de cancer de la prostate après des biopsies initiales négatives devant une augmentation de PSA et/ou un TR suspect, un doute sur l'imagerie peut nécessiter une deuxième série de biopsies de la prostate [37,41].

### 7.1.2. Biopsies ciblées :

Il est nécessaire sous certaines indications de réaliser des biopsies ciblées, dont l'échographie reste le principal outil pour effectuer ces biopsies ciblées sur des lésions suspectes détectées par IRM, en utilisant un guidage visuel ou des techniques de fusion IRM-échographie [59-61].

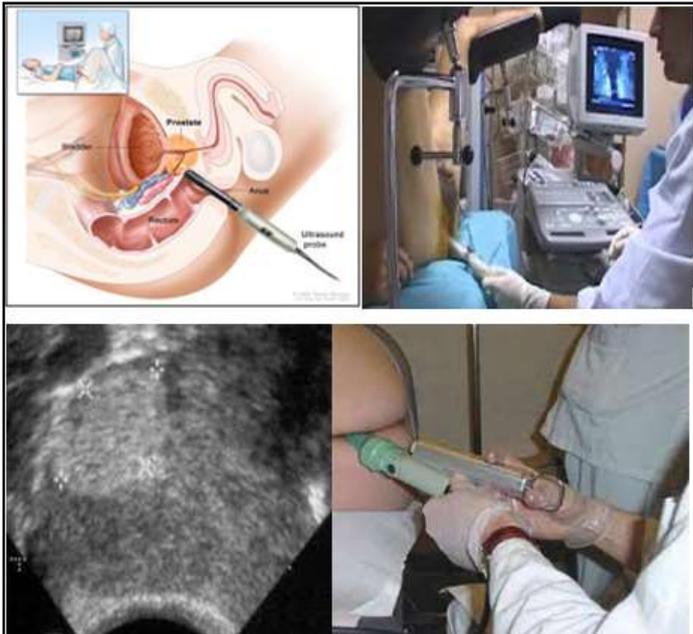


Fig.14 : La biopsie trans rectale sous écho-guidée [58].

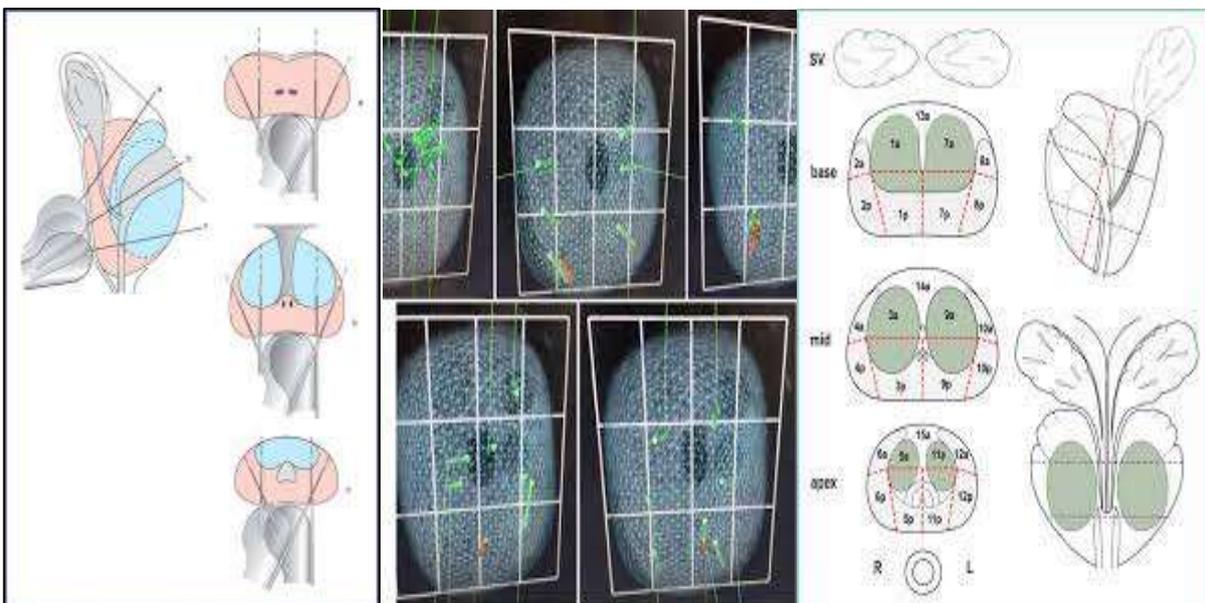


Fig.15 : Les biopsies en sextant et une cartographie des biopsies [60].

## **7.2. Biopsies des vésicules séminales :**

La nécessité de procéder à des biopsies des vésicules séminales a diminué en raison de l'efficacité de l'IRM dans l'évaluation locale, étant réservée aux cas où elle peut avoir un impact sur l'approche thérapeutique basée sur une cible d'IRM [61].

## **7.3. Complications des biopsies :**

Les infections urinaires symptomatiques sont la principale cause d'hospitalisation après une biopsie de la prostate, avec un taux d'environ 5%, dont 3% sont des infections fébriles.

Les autres complications type : hématuries, rectorragies, hémospemie, l'épididymite et la rétention urinaire aiguë [62-63].

## **7.4. Etude anatomopathologique des biopsies :**

L'examen macroscopique par le pathologiste doit préciser le nombre, la taille et toutes les informations nécessaires des prélèvements, seul les prélèvements dont la taille est supérieure à 10 mm sont considérés comme satisfaisants.

L'examen microscopique par le pathologiste confirme le diagnostic du cancer et fournit des informations détaillées sur le type histologique (selon la classification OMS, 2004), qu'il s'agit d'un adénocarcinome prostatique dans plus de 95% des cas, l'agressivité des cellules cancéreuses sur la base du score de Gleason modifiée ; la classification d'ISUP, le volume de la tumeur et les caractéristiques tissulaires telles que les formations péri-nerveuses et l'invasion capsulaire. Dans chaque compte rendu anatomopathologique, toutes les caractéristiques de la tumeur doivent être mentionnées, elles confirment le diagnostic et conditionnent la stratégie thérapeutique [37,41].

## **7.5. Immunohistochimie :**

En utilisant des anticorps dirigés contre les cellules basales (cytokératines de haut poids moléculaire : 34βE12, CK 5/6 ou p63) et/ou contre les cellules tumorales prostatiques (Alphaméthylacyl-Co-Aracémase ou p504S) ou si possible le cocktail PIN (p504S +p63) peut être nécessaire [37].

## **8. Bilan d'extension :**

### **8.1. Extension locale T :**

#### **8.1.1. IRM Prostatique :**

Son utilisation est pour évaluer l'extension du cancer de la prostate, si on observe une lésion visible, il est essentiel de prendre en compte son siège précis, ses rapports avec les structures anatomiques et les limites de la prostate (capsule, urètre, col vésical, vésicules séminales) afin de personnaliser le traitement local [64].

L'efficacité de l'IRM pour distinguer un stade T2 d'un stade T3 varie de 50 à 85% en fonction de l'expérience du médecin [65], elle convient aux extensions étendues supérieures à 1 mm et augmente au fur à mesure que l'extension devient plus radiaire [66,67]. Par contre, la réalisation d'une imagerie multiparamétrique (séquence de perfusion et de diffusion) améliore les résultats de l'examen, ainsi que la reproductibilité entre les observateurs [68-69]. Grâce aux informations cliniques, il est possible d'améliorer la prédiction d'une extension dépassant la prostate [60]. Enfin, l'examen présente une meilleure performance à 3 Tesla, avec une performance allant de 67 à 93%, en fonction de l'expérience du radiologue [68-71].

## **8.2. Extension Ganglionnaire (N) :**

### **8.2.1. IRM et TDM :**

Concernant les caractéristiques sémiologiques sont identiques entre les deux examens ; avec une sensibilité de 39% et une spécificité de 82%. Les éléments essentiels incluent la taille (8 mm pour les ganglions obturateurs, 10 mm en lombo aortique) et la forme (arrondie plutôt qu'ovale). Mais, il est impossible de détecter les envahissements microscopiques. Par contre, il est inutile de faire un scanner si une IRM prostatique avec acquisition ganglionnaire est disponible, sauf en cas où l'IRM est contre-indiquée [72].

### **8.2.2. Tomographie par émission de positons (TEP scan) :**

Dans le cancer de la prostate, la TEP au FDG (18F-fluoro-déoxy-glucose) n'est pas recommandée en raison du faible métabolisme du glucose, par contre, la TEP avec 18F-Choline ou 11C-Choline ; selon l'analyse des ganglions métastatiques pelviens, il est observé que la sensibilité et la spécificité de la TEP-Choline diffèrent de 42 à 56% et de 94 à 99%, respectivement. La TEP-Choline ne peut pas remplacer le curage, mais le recours à la combinaison avec l'IRM améliore les résultats diagnostiques dans le cadre des ganglions pelviens, en identifiant plus de ganglions pathologiques que l'IRM seule, par rapport à l'histologie [73-75]. Les études menées démontrent que la TEP au PSMA-Ga68 (Prostate Specific Membran Antigen) est plus sensible que la Choline pour détecter les métastases ganglionnaires et à distance, en particulier chez les patients ayant un faible taux de PSA [76-77]. Il y a un taux de positivité ganglionnaire de 40% en prétraitement [78].

Dans la méta-analyse d'Evangelista et al. [79], on observe une sensibilité de détection des ganglions métastatiques par patient allant de 33 % à 91% et une spécificité de 67 à 100%, ce qui semble plus efficace que les résultats obtenus pour la TEP-choline.

### **8.2.3. Curage ganglionnaire :**

Le traitement du cancer de la prostate par curage ganglionnaire permet le staging ganglionnaire chez les patients présentant un risque intermédiaire et élevé [66]. On le considère comme la méthode de référence de stadification ganglionnaire, il est conseillé de le faire lors de la prostatectomie totale. La stadification du curage ganglionnaire n'est recommandée que si le résultat entraîne une modification de la prise en charge thérapeutique, par contre, il n'est plus conseillé d'effectuer un examen extemporané.

Les tables de Partin [80], les formules de Briganti [81], et Roach [82], permettent de prédire le risque d'extension ganglionnaire en utilisant le taux de PSA total combiné au stade clinique et au score de Gleason sur les biopsies. La méthode du ganglion sentinelle, qui consiste à prélever les premiers relais ganglionnaires qui drainent la prostate, est difficile à obtenir et reste en cours d'évaluation [83-85].

## **8.3. Bilan à distance :**

### **8.3.1. Tomoscintigraphie osseuse avec des phosphonates marqués au 99mTc :**

La sensibilité et la spécificité de la scintigraphie ont augmenté de plus de 90 à 95%, ce qui permet de réaliser une tomoscintigraphie combinée à un scanner osseux. Elle peut repérer des métastases de manière significative dès qu'un seuil de PSA dépasse 20 ng/ml ; donc, elle constitue la méthode de référence pour évaluer les métastases osseuses. Elle est indiquée chez les patients présentant un risque élevé de D'Amico et à risque intermédiaire en cas de grade 4 majoritaire, et aux patients

présentant des symptômes, peu importe le niveau de PSA [41]. Enfin, elle ne trouve pas sa place chez les patients présentant un faible risque [66].

### **8.3.2. IRM du corps entier :**

Grâce à l'IRM de diffusion du corps entier, il est possible d'effectuer une évaluation globale du squelette et des chaînes ganglionnaires sans aucun produit de contraste [86]. Les résultats sont meilleurs que ceux de la scintigraphie combinée aux radiographies classiques pour détecter les métastases osseuses et comparables à ceux du scanner pour l'évaluation ganglionnaire [87]. Dans une méta-analyse, il a été démontré que l'IRM de diffusion corps entier était plus efficace que le TEP-Scanner pour détecter les lésions osseuses, mais avec une spécificité moindre [88].

### **8.3.3. Tomographie par émission de positons (TEP scan) :**

#### **8.3.3.1. TEP-Choline :**

Permet de repérer rapidement les lésions osseuses infra-radiologiques avec une plus grande précision, en particulier pour des taux de PSA faibles inférieurs à 10 ng/ml. Sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à celles de la scintigraphie osseuse et de l'IRM pour détecter précocement les lésions osseuses [89].

#### **8.3.3.2. TEP au fluorure de sodium (FNa) :**

C'est un examen effectué en utilisant un traceur osseux exclusif qui présente une sensibilité et une spécificité similaires à celles de la scintigraphie osseuse combinée à la tomoscintigraphie. Comme cet examen, qui coûte beaucoup plus cher, est moins précis que la TEP-Choline et ne permet pas de détecter les métastases extra osseuses [89].

#### **8.3.3.3. TEP au 68Ga-PSMA :**

Les données des études comparant la TEP-PSMA par rapport à la scintigraphie osseuse [90-91], au scanner à dose basse de la TEP [92] ou encore à la TEP-choline [93]. Ils ont montré que les patients en première évaluation et en rechute sont inclus dans ces études, et tous les résultats sont en accord, mais ils ne sont pas toujours confirmés histologiquement. Les métastases osseuses sont plus sensibles à la captation de PSMA que celle de la choline. De manière exceptionnelle, on observe seulement des lésions en utilisant la choline (< 2%) : la stadification TNM des patients demeure inchangée, mais en raison du nombre de lésions observées en PSMA, on le classe en oligométastatique [93].

## **9. Facteurs Pronostiques :**

La classification de la maladie en groupes pronostiques selon la classification de D'Amico [94], est basée sur certaines données cliniques, biologiques et anatomopathologiques pré thérapeutiques. De cette manière, il est possible d'orienter la prise de décision thérapeutique et d'évaluer les résultats de divers traitements.

### **9.1. Facteurs cliniques :**

#### ➤ Le toucher rectal :

La combinaison du TR avec le dosage du PSA total pour établir le diagnostic du cancer de la prostate. Dans certains cas, il permet de repérer des tumeurs cliniquement significatives avec un taux de PSA non suspect ou des cancers agressifs sans augmentation de PSA. Les informations provenant du TR, en particulier pour les tumeurs localement avancées ( $\geq$  cT3), sont liées à une augmentation du risque d'évolution après traitement local.

Donc un TR suspect est un facteur de risque indépendant de décès causé par le cancer de la prostate, et enfin le TR permet aussi d'évaluer les risques d'exérèse à des stades avancés si une intervention chirurgicale est envisagée [41].

### 9.2. Facteurs biologiques :

➤ Le taux de PSA est lié au stade de la tumeur, à l'étendue local, locorégional et à distance, néanmoins, aucune relation directe n'est observée entre le PSA seul et le stade pT. Tandis qu'en combinant le taux de PSA total, le résultat du TR et le score de Gleason biopsique, il est possible d'améliorer la prédiction du stade pT et de l'envahissement ganglionnaire [80].

Un niveau de PSA total suspect constitue un élément de risque indépendant de décès causé par le cancer de la prostate, et une corrélation entre le taux de PSA total et le risque métastatique, en particulier au-delà de 20 ng/ml [95].

### 9.3. Facteurs anatomopathologiques :

➤ La présence de biopsies positives est liée au risque de marges positives, d'extension extra-prostate et d'atteinte des vésicules séminales [80]. En plus, Il y a une différence dans le groupe de risque intermédiaire de D'Amico entre les tumeurs avec un score de Gleason 3+4 et une biopsie positive de moins de 50% (favorables) et les tumeurs avec un score de Gleason 4+3 et/ou plus de 50% (défavorables) [96]. Le nombre des biopsies positives et le degré d'envahissement tumoral des biopsies sont des indicateurs indépendants de l'envahissement ganglionnaire [80].

Le score de Gleason est également un indicateur prédictif puissant de N+, pour les scores de Gleason 9 à 10 par rapport aux scores de Gleason 8 [96].

L'utilisation de taux de PSA total, le stade clinique et le score de Gleason sur les biopsies permet de définir le risque d'extension ganglionnaire ; les tables de Partin, Briganti et la formule de Roach sont utilisées [80-82].

## 10. Classifications et les scores prédictifs :

### 10.1. Stade TNM :

La classification suggérée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et Union for International Cancer Control (UICC) est basée sur l'examen clinique et le bilan d'extension. La dernière classification a été actualisée en 2009 puis en 2016 [97]. Les T2c ont été introduits pour remplacer les anciens T2b, tandis que les anciens T2a ont été divisés en T2a (atteinte inférieure à 50% d'un seul lobe) et T2b (atteinte supérieure à 50% d'un seul lobe). La classification est considérée comme clinique (cTx, cNx), puis peut être considérée comme pathologique en cas de prostatectomie et/ou de curage ganglionnaire (pTx, pNx), de plus les stades T1a, b ou c (détection du cancer sur des copeaux de résection ou biopsie sans nodule visible) et les stades T2a, b ou c sont attribués à la localisation. **Voir annexe 4.**

### 10.2. Classification pronostique de D'Amico :

La classification de D'Amico a été créée à partir d'une étude approfondie dans le nord-américain [93-98] et a établi trois catégories pour les formes localisées du cancer de la prostate. Elle est déterminée en fonction du stade T de la classification TNM, du score de Gleason et du taux de PSA. Selon l'étude, les taux de survie sans récurrence biologique (SSRb) à 10 ans pour les groupes à faible risque, à risque intermédiaire et à haut risque sont de 83%, 40% et 29% respectivement, peu importe le type de traitement. **Voir annexe 5.**

### **Scores prédictifs de pronostic :**

1. La méthode de Roach ( $2/3 \text{ PSA} + (\text{Score de Gleason} - 6) \times 10$ ) est souvent employée pour prédire le risque d'atteinte ganglionnaire dans le cancer de la prostate, mais elle semble toutefois sous-estimer ce risque [82].

2. Les données de Partin, tirées de l'analyse de diverses pièces de prostatectomie, offrent la possibilité d'évaluer le risque d'invasion extra-prostatique et d'atteinte ganglionnaire [80].

3. Le système de Briganti anticipe l'extension des ganglions chez les patients atteints d'un cancer de la prostate opérable, dans le but d'éviter un curage ganglionnaire si ce risque est inférieur à 5%, selon les auteurs, sa précision serait de 87,6% [81].

## **11. Préparation à la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate :**

### **11.1. Bilan pré thérapeutique :**

L'évaluation pré thérapeutique examine la viabilité de différentes options thérapeutiques. Il est essentiel de prendre en compte l'espérance de vie du patient, déterminée en fonction des comorbidités et des antécédents médicaux, elle joue un rôle crucial dans le choix du traitement.

De même, l'état fonctionnel génito-urinaire et le volume de la prostate influenceront l'approche de prise en charge et le choix de la procédure du traitement. Toutes les personnes âgées de 75 ans et plus doivent subir une évaluation onco-gériatrique afin d'évaluer de manière exhaustive leur état de santé avant d'être orientées vers la RCP pour choisir le traitement le plus approprié, les personnes qui le souhaitent, la conservation du sperme peut être proposée en tenant compte des implications génito-sexuelles des interventions curatives [7].

### **11.2. Stratégies thérapeutiques :**

L'approche de prise en charge est établie entre le patient et le médecin traitant à la suite d'une discussion lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cette décision est communiquée au patient et est convenue d'un commun accord, tous ces détails sont documentés dans le plan de soins individualisé partagé avec le patient et le médecin traitant [41].

Tout au long du processus de traitement (traitement actif ou observation), des efforts doivent être déployés pour identifier et traiter les symptômes douloureux, les carences nutritionnelles, la détresse psychologique et les circonstances sociales difficiles qui peuvent empêcher une prestation de soins optimale, il est impératif de préserver la qualité de vie du patient et d'offrir une assistance à la fois au patient et à son entourage [7].

Les approches thérapeutiques sont définies en fonction de plusieurs facteurs : les caractéristiques du cancer, les caractéristiques de la prostate, les caractéristiques du patient (âge, comorbidités, présence de troubles de la miction), les préférences du patient (en particulier en cas d'alternatives thérapeutiques équivalentes). Les patients doivent être sensibilisés à l'importance de participer à un essai clinique et être informés de toutes les options de prise en charge adaptées à leur situation individuelle, y compris des bénéfices et des effets secondaires associés [7].

## **12. Modalités thérapeutiques du cancer de la prostate :**

### **12.1. Chirurgie :**

#### **12.1.1. Prostatectomie totale :**

Elle est considérée comme l'un des traitements standards du cancer localisé, offrant la plus grande garantie de contrôle carcinologique à long terme. Elle vise à retirer complètement la prostate

et les vésicules séminales tout en préservant les structures qui sont responsables de la continence et de l'érection [99]. Il est essentiel d'évaluer globalement les comorbidités à l'aide de scores adaptés et validés, car l'âge n'est pas un facteur suffisant pour prendre une décision thérapeutique [100-101]. Elle peut être réalisée selon une approche directe par voie ouverte, périnéale, ouverte, rétro pubienne, en plus les techniques peu invasives telles que la laparoscopie ou la laparoscopie assistée par robot ont vu le jour. Les études n'ont pas montré de différences significatives entre les deux techniques chirurgicales en termes de contrôle tumoral, le rétablissement de la continence ou les résultats de la fonction érectile [102-103].

### **12.1.2. Curage ganglionnaire :**

S'il est indiqué dans le cancer de la prostate, implique des ganglions ilio-obturateurs, iliaques internes et iliaques externes, allant jusqu'à la bifurcation iliaque [104]. Ce type de curage améliore la qualité de l'évaluation ganglionnaire chez les patients présentant un risque intermédiaire et élevé, mais il n'est indiqué que dans les tumeurs à faible risque [105].

La réalisation d'un examen extemporané n'est pas conseillée et la technique des ganglions sentinelles reste expérimentale et n'est pas approuvée [41]. L'incidence des complications augmente en cas de dissection étendue (environ 20%), en particulier en cas de survenue plus élevée de lymphocèle lors des approches extra-péritonéales [106].

### **12.1.3. Préservation nerveuse :**

Cette approche convient à de nombreux patients cherchant à maintenir la fonction érectile en cas de cancer de la prostate localisé [107]. Cependant, il n'est pas recommandé aux personnes présentant un risque élevé de franchissements capsulaire. L'utilisation d'une IRM multiparamétrique et de nomogrammes préopératoires permet d'évaluer ce risque et d'ajuster le plan chirurgical en conséquence [108-109].

### **12.1.3. Complications post-chirurgie :**

Elles sont peu fréquentes et se caractérisent principalement par une hémorragie périopératoire, un risque transfusionnel, des fuites anastomotiques, un hématome pelvien et des lymphocèles. Par contre, les plus rares comprennent les lésions rectales, urétérales ou vasculaires, tandis que les complications médicales impliquent généralement des infections et des incidents thromboemboliques. Enfin, la complication la plus courante est l'incontinence urinaire [110].

Les résultats des recherches en cours ne démontrent pas d'impact initial de la voie sur les résultats oncologiques [111-112]. Les études SPCGS-4 et PIVOT ont récemment été actualisées, démontrant un avantage en termes de survie globale, spécifique et sans métastase en faveur de la chirurgie par rapport à la simple surveillance. Dans l'étude SPCGS-4, les taux de survie étaient de 28,1%, 80,4% et 73,4% respectivement dans le groupe de chirurgie, tandis que 16,2%, 68,7% et 56,7% dans le groupe de surveillance [113]. Selon l'étude PIVOT, il a été constaté une baisse de 12% du risque de décès global après la chirurgie [114].

## **12.2. Radiothérapie externe :**

### **12.2.1. Radiothérapie conformationnelle :**

Est une option thérapeutique efficace et identique que la prostatectomie radicale pour les tumeurs à risque faible et intermédiaire, et elle constitue le traitement principal des tumeurs localement avancées pour laquelle la chirurgie n'est pas recommandée. Elle est adaptée à tous les cancers

prostatiques localisés, peu importe le groupe pronostique selon la classification de D'Amico [94] ou modifiée par Zumsteg et al. [96].

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par l'imagerie prostatique reste la technique de référence, par des doses totales de 74 à 80 Gy. Elle offre aussi la possibilité de diminuer la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose administrée à la tumeur sans entraîner une augmentation significative de la toxicité [115]. Des avancées importantes au cours des deux dernières décennies, dans le but d'améliorer la précision et l'administration des doses tout en minimisant les doses rectales afin d'améliorer de manière significative le rapport bénéfice/risque.

En plus, l'intégration de systèmes techniques et d'imagerie modernes, l'informatisation et les protocoles d'assurance qualité ont amélioré la tolérance et l'efficacité de la radiothérapie.

La durée conventionnelle de la radiothérapie de la prostate s'étend sur 7 à 8 semaines, avec 1,8 à 2 gray (Gy) par séance, pendant quatre à cinq séances par semaine, avec environ une semaine de préparation [115]. Dans les cancers de la prostate à risque intermédiaire ou élevé, la radiothérapie peut comprendre une séquence de radiothérapie externe (ciblant la prostate, les vésicules séminales et les ganglions pelviens) suivie d'une curiethérapie de la prostate à l'aide d'iode 125 ou à dose élevée [116]. En association avec une hormonothérapie de courte durée d'environ 6 mois pourrait être recommandée pour le groupe à risque intermédiaire, tandis que pour les tumeurs à haut risque, une hormonothérapie plus longue s'étalant sur 2 à 3 ans. Généralement, ce traitement hormonal commence 2 à 3 mois avant le début de la radiothérapie, bien que des efforts soient nécessaires pour accélérer le début de la radiothérapie après l'hormonothérapie dans la mesure du possible [115-116].

Pour l'escalade de dose, des essais cliniques ont démontré que l'augmentation de la dose de rayonnement de 74 à 80 Gy dans des fractions de 1,8 à 2 Gy avec une radiothérapie conformationnelle, contre les doses de 64 à 70 Gy, entraînait une augmentation de 10 à 20% du taux de contrôle biochimique à 5 ans, avec une probabilité de survie de 64 à 80% sans récurrence biochimique à 5 ans à tous les stades.

Les comparaisons ont été effectuées en utilisant des photons, des protons ou une curiethérapie. Bien qu'il y ait eu une amélioration notable du contrôle biochimique, de la survie sans récurrence clinique et de la survie spécifique, les taux de survie globaux n'ont pas montré d'amélioration. Par contre les avantages ne sont pas concluants lorsqu'ils sont associés à une hormonothérapie de courte ou de longue durée. Néanmoins, certains arguments indirects plaident en faveur de la combinaison d'une hormonothérapie à fortes doses et d'une radiothérapie [117-119].

L'hypo-fractionnement qui consiste à administrer des doses par fraction supérieures à 2 Gy, réduisant ainsi le nombre de séances de traitement. Cette approche peut être classée en hypofractionnement modéré (2,5 à 6 Gy/fraction) et en hypofractionnement extrême (dose/fraction > 6 Gy), il s'agit d'une option thérapeutique associée à un risque légèrement accru d'effets indésirables, nécessitant ainsi une approche méticuleuse intégrant la modulation de l'intensité à une surveillance quotidienne du positionnement de la prostate.

L'hypofractionnement extrême (administration de 35 à 40 Gy en cinq fractions) destiné exclusivement au traitement du cancer de la prostate par une méthode stéréotaxique peut être considéré comme un choix thérapeutique viable. Bien que les études comparatives dans ce domaine soient limitées, la tolérance à long terme, notamment en termes de fonction urinaire, semble prometteuse,

se concentrant principalement sur les patients appartenant aux catégories de risque favorable et intermédiaire [117].

Le volume de l'irradiation couvre l'ensemble de la prostate, s'étendant souvent aux vésicules séminales (au moins les premières coupes) pour les patients des groupes à risque intermédiaire et à haut risque. Malgré des résultats contradictoires concernant l'irradiation des aires ganglionnaires, aucun avantage clair n'ayant été démontré dans deux essais de phase III spécifiques (GETUG P01 [120-121], RTOG 94-13[122]). Tous les essais randomisés mettant en évidence les avantages de l'irradiation pour les tumeurs à haut risque ou localement avancées ont impliqué une irradiation des ganglions lymphatiques. L'approche par technique RCMI, facilite l'irradiation de volumes pelviens plus importants tout en gérant les effets secondaires digestifs.

Les contre-indications à la radiothérapie externe incluent les antécédents d'irradiation pelvienne, les affections inflammatoires rectales persistantes et une sclérodermie. De plus, la présence de symptômes d'obstruction urinaire importants, tandis que l'existence de prothèses de hanche, notamment bilatérales, nécessite des techniques et une dosimétrie adaptée [117].

### **12.2.2. Radiothérapie stéréotaxique :**

L'irradiation hypo-fractionnée par RT stéréotaxique (SRT), soit comme un traitement exclusif, soit en association avec la RT conventionnelle a suscité une attention considérable. Depuis 2013, la société américaine de radiothérapie oncologie (ASTRO) a reconnu cette modalité de traitement comme une alternative potentielle pour certains patients atteints d'un cancer de la prostate présentant un risque faible ou intermédiaire. Les premiers résultats de l'essai de phase II CKNO-PRO évaluant la toxicité et la réponse tumorale après la mise en œuvre du boost en SRT après une RT de 46 Gy dans le RCMI ou le RC3D chez 76 patients présentant un risque intermédiaire semblent encourageants. À l'heure actuelle, il n'y a aucune augmentation de la toxicité génito-urinaire ou gastro-intestinale, et le contrôle de la tumeur est particulièrement favorable, ces résultats nécessitent une validation plus poussée au moyen d'analyses supplémentaires [123].

### **12.3. Curiethérapie :**

La curiethérapie exclusive constitue un choix thérapeutique pour les tumeurs de la prostate présentant un faible risque de D'Amico : le contrôle biochimique atteint environ 90% au bout de 10 ans [124]. Elle implique soit l'insertion permanente de graines, de l'iode 125, soit une curiethérapie en utilisant l'Iridium 192 seul, la curiethérapie haut débit de dose (HDR) consiste à placer des aiguilles dans la prostate, puis à les relier à un projecteur source, les résultats oncologiques sont alors comparables à ceux observés dans les tumeurs présentant un pronostic favorable [124-126].

Les contre-indications relatives de la méthode comprennent un volume de prostate supérieur à 50 à 60 ml, le siège dans un lobe médian, les antécédents de résection endoscopique de la prostate et des anomalies urinaires préexistantes, ce qui concerne les complications, elles sont plus faibles dans la curiethérapie faible débit de dose (LDR). Cependant, elle semble être l'une des méthodes de radiothérapie les plus efficaces pour préserver la fonction érectile [127].

Enfin, la curiethérapie HDR en tant que traitement exclusif ne peut pas être systématiquement proposée en raison du nombre faible de patients et du suivi limité dans les études [128].

#### **12.3.1. Association radiothérapie externe et curiethérapie :**

Représente une stratégie prometteuse pour augmenter les doses pour la prostate, elle semble particulièrement bénéfique pour les patients présentant un risque intermédiaire défavorable ou à haut risque [129-130]. Les doses optimales par curiethérapie restent sujettes à débat, alors qu'une

fourchette de doses de 110 à 120 Gy semble raisonnable pour la curiethérapie à faible dose avec de l'iode-125, les protocoles de curiethérapie (HDR) varient considérablement en termes de fractionnement et de dose par fraction, avec des doses allant de 12 à 30 Gy administrées en une à quatre fractions [131]. L'essai randomisé (ASCENDE-RT) démontre qu'une augmentation de la dose par la curiethérapie à faible débit de dose, améliore le contrôle biochimique par rapport à une irradiation externe, mais au détriment d'une toxicité urinaire accrue [132-133].

### 12.3.2. Complications :

Les complications urinaires se manifestent généralement par des symptômes irritants et/ou obstructifs, principalement de grade 1 à 2, dans les 6 à 12 mois suivant l'implantation. Les taux de rétention urinaire sont faibles, allant de 2 à 4%, l'incontinence urinaire étant peu fréquente. En ce qui concerne les complications digestives, la rectite radique est peu fréquente (2 à 10% des cas) et a tendance à survenir entre 6 et 18 mois après l'implantation.

L'ulcération rectale est rare. En ce qui concerne la fonction sexuelle, Potters et al. [134] ont noté une préservation de 76% de la fonction érectile à 5 ans dans une cohorte de 482 patients. L'hémospermie survient fréquemment dans les semaines qui suivent la curiethérapie et les patients signalent souvent une réduction du volume de l'éjaculat.

### 12.4. Abstention-surveillance et surveillance active :

**L'abstention-surveillance** : c'est une stratégie visant à initier un traitement palliatif pour les patients sous surveillance qui présentent des symptômes et des métastases multiples, où elle est particulièrement pertinente pour les patients cancéreux présentant des tumeurs initialement localisées mais des survies limitées en raison de comorbidités concomitantes à la maladie.

**La surveillance active** : est une option thérapeutique curative visant à préserver la qualité de vie du patient en reportant le traitement radical à une éventuelle progression de la maladie sans perte de chance de guérison. Ainsi, elle doit être basée sur un protocole de suivi strict et régulier qui permet de détecter une éventuelle évolution défavorable qui amènerait à proposer un traitement sans prendre de risque oncologique pour le patient. L'efficacité de cette stratégie a été confirmée par diverses études prospectives, dont certaines proposent des périodes de suivi prolongées [112,114]. L'essai de groupe ProtecT est la seule étude comparant directement la chirurgie, la radiothérapie et la surveillance active [135-136]. Après un suivi médian de 18,6 ans, il n'y a pas de différence en survie globale (10% vs 10% vs 11%). Il faut également souligner l'absence de différence en termes de qualité de vie, l'anxiété et la dépression, aucune distinction notable n'a été constatée entre les trois modalités de traitement. Une mise à jour de 2020 a montré un avantage en termes de survie spécifique du au traitement local par rapport à la surveillance (mortalité spécifique de 0,67% à 0,73% contre 1,85%), bien que sans signification statistique ( $p = 0,08$ ) [137].

À l'heure actuelle, il n'existe pas de comparaisons prospectives concernant les divers critères, par contre la progression est généralement définie comme l'émergence d'un Gleason de grade 4 [138]. Les recommandations européennes et françaises proposent comme critères de mise en place d'un protocole de surveillance active : un faible risque de D'Amico (PSA < 10 ng/ml, score de Gleason = 6 et stade clinique T1-T2a) et 1 à 2 biopsies positives sur au moins 10 biopsies - < 50% d'envahissement tumoral par biopsie, chez des patients présentant un score de Gleason 7 (3+4) avec moins de 10% de grade 4 en fonction d'autres critères de sélection.

La réalisation d'IRM et de biopsies ciblées devrait être une pratique courante, leurs résultats faisant partie intégrante du processus de prise de décision pour l'inclusion. Elle améliore notamment l'évaluation pathologique du cancer, en particulier lors de l'utilisation de biopsies ciblées [139-140]. Les méthodes de surveillance active intègrent systématiquement une surveillance régulière du PSA, des examens TR à des intervalles spécifiques et des évaluations histologiques par le biais de nouvelles biopsies après la biopsie initiale. Les biopsies de confirmation sont essentielles pour minimiser le risque de sous-évaluation initiale et identifier une progression précoce, ces biopsies de suivi sont généralement programmées tous les 12 à 36 mois selon les protocoles établis [117].

La période de suivi médiane la plus longue est de 6,4 ans, comme l'a observé la série de Toronto, montrant une progression inférieure à 3% vers une maladie métastatique. Les recherches montrent que la probabilité qu'un patient reste sous surveillance après 5 ans varie entre 59 et 67%, et la durée médiane avant un traitement différé serait comprise entre 1,2 et 3 ans. Les études ont révélé que le taux de progression sur les biopsies de suivi est d'environ 25 à 35% [141-142].

### **12.5. Hormonothérapie et ses modalités :**

L'hormonothérapie (HT) joue un rôle crucial dans la prise en charge du cancer de la prostate. Un tel type de cancer est connu pour être sensible aux hormones en raison de sa stimulation par les hormones, en particulier les androgènes comme la testostérone.

Les stratégies d'hormonothérapie visent à empêcher l'effet stimulant de la testostérone sur les cellules cancéreuses, en stoppant leur prolifération. Donc dans cette approche qui consiste à réduire l'impact des androgènes grâce à des mécanismes tels que la suppression de la sécrétion et de la synthèse des androgènes, pour finalement mener à la castration en diminuant les androgènes circulants et en inhibant l'activation des récepteurs aux androgènes. L'objectif de traitement hormonal du cancer de la prostate vise à abaisser les taux de testostérone circulante en dessous d'un seuil spécifié de 50 ng/dl afin de freiner la croissance tumorale [143-144].

Il existe différentes modalités :

➤ Les modalités chirurgicales telles que la pulpectomie ou l'orchidectomie, qui impliquent l'ablation de tissus producteurs de testostérone, Néanmoins, l'utilisation de cette approche est actuellement limitée [145].

➤ Les modalités médicales ; d'abord les agonistes et antagonistes de la LH-RH agissent dans l'hypothalamus pour supprimer la production de testostérone. Dont l'utilisation d'antagonistes de la LH-RH peut permettre une castration rapide sans provoquer de poussée de testostérone [146-148]. L'autre approche médicale implique des Anti-Androgènes, qui inhibent de manière compétitive la liaison de la dihydrotestostérone aux récepteurs des androgènes dans les cellules tumorales [149]. Il est recommandé d'initier une hormonothérapie de première génération associée à une radiothérapie externe pour les cancers de la prostate localisés ou localement avancés. Selon l'AFU et l'EAU, il est recommandé d'administrer l'acétate d'abiratéron pendant 2ans chez les patients à très haut risque (présence de deux critères au moins, chez les patients de stade T3-T4 défini en IRM, un PSA > 40 ng/ml, un ISUP 4-5, ou une maladie cN1) [57].

Dans certains cas, il peut être utilisé comme traitement adjuvant après un traitement local. Les patients sous hormonothérapie doivent être informés des effets indésirables associés, qui sont principalement influencés par la physiologie et les organes cibles de la testostérone [117].

L'administration d'un agoniste de la LH-RH peut entraîner une augmentation des taux d'androgènes, ce qui peut exacerber les symptômes, en particulier chez les patients présentant une charge tumorale importante, pour cela un anti androgène est prescrit en même temps que l'analogue de LH-RH pendant une période de 15 jours. Avant le début du traitement, une évaluation est réalisée pour évaluer l'état de santé initial du patient grâce à un suivi clinique et biologique régulier. Cette évaluation clinique consiste à se renseigner sur les risques cardiovasculaires, les signes d'ostéoporose, la probabilité de chutes, les troubles de l'humeur, les dysfonctionnements sexuels et la pression artérielle, tout en mesurant le poids, la taille, la circonférence abdominale. Par contre l'évaluation paraclinique comprend des tests de glycémie à jeun, de profil lipidique (triglycérides, cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL), de vitamine D et de densité minérale osseuse par ostéodensitométrie, enfin cette évaluation permettra de distinguer deux groupes de risque différents, qui limitera le type et la durée de l'hormonothérapie.

Les principaux effets indésirables de l'hormonothérapie de première génération sont nombreux et comprennent des symptômes tels que des bouffées de chaleur, des altérations de la fonction sexuelle (y compris une diminution de la libido et une dysfonction érectile), un épuisement physique, une psychasthénie, une diminution de la vitalité, une résistance à l'insuline, des problèmes d'équilibre lipidique (hypercholestérolémie), l'apparition d'un syndrome pseudo métabolique, des fluctuations de poids et une diminution de la masse osseuse[150].

Le suivi de l'hormonothérapie implique une surveillance au moyen d'évaluations cliniques et de mesures du PSA, la surveillance doit être effectuée au moins une fois par trimestre au cours des six premiers mois afin de détecter la résistance primaire à la castration. Un taux de PSA après six mois de castration sert d'indicateur pronostique pour déterminer la fréquence des suivis ultérieurs, qui peuvent être trimestriels ou semestriels [150].

## **12.6. Traitements focaux:**

### **12.6.1. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) :**

Est une modalité de traitement non invasive développée pour des cas spécifiques de cancer de la prostate localisé depuis plusieurs années dont les lésions tissulaires sont principalement dues à des effets thermiques et à la cavitation, la procédure étant réalisée sous contrôle écho rectal et incorporant une imagerie IRM préopératoire.

Les indications du traitement par HIFU, selon l'AFU ; incluent un âge supérieur à 70 ans avec une espérance de vie minimale de 7 ans, ou des patients plus jeunes présentant des comorbidités, un stade tumoral à T1-T2 N0M0, un score de Gleason  $\leq 7$  (3+4), un taux de PSA  $< 5$  ng/ml, un volume prostatique  $< 40$  ml et une atteinte tumorale limitée. Enfin, il peut être envisagé comme un traitement de rattrapage en cas d'échec de la radiothérapie. Une attention particulière est requise pour les lésions de l'apex pour préserver la continence, la réduction chirurgicale préalable du volume prostatique est préconisée [151-154].

Les séries publiées ont démontré des taux d'échec variables en fonction de la stratification des risques [155]. Ainsi, une revue de la littérature en 2015 portant sur une cohorte de 4 000 patients a révélé que le taux de survie sans récurrence biologique après 01 an était comparativement inférieure avec le HIFU par rapport à la radiothérapie, mais qui disparut après 5 ans [156].

La fréquence des complications augmente avec l'augmentation du nombre de séances de traitement, l'incontinence urinaire varie selon les études, allant de 1% à 25%, l'obstruction des voies urinaires varie de 10% à 30%, la fistule prostatorectale varie de 0% à 3% [157-158].

### 12.6.2. Cryothérapie :

Elle est considérée comme une approche thérapeutique alternative pour le cancer de la prostate localisé lorsque les traitements standards ne sont pas réalisables. Elle est proposée pour les patients, qui ont des prostatites d'un volume inférieur à 40 ml, un stade tumoral localisé, un taux de PSA inférieur à 20 ng/ml et un score de Gleason inférieur à 7. Elle est principalement utilisée comme traitement de rattrapage après une radiothérapie [159]. Elle consiste à la congélation des tissus à -40°C, entraînant une dénaturation des protéines, une rupture des membranes cellulaires par des cristaux de glace et la formation de micro thromboses vasculaires entraînant une apoptose. Les aiguilles de cryothérapie sont insérées par voie périnéale bien sûr sous la supervision d'une échographie transrectale.

Cohen et al., en 2008, ont rapporté un taux de survie à 10 ans sans récurrence biologique sur la base des critères de Phoenix de 80,6%, 74,2% et 45,5% selon les groupes de risque [160]. Une revue de la littérature réalisée par Ramsay portant sur près de 4 000 cas de cryothérapie, les résultats indiquaient des résultats inférieurs en termes de survie sans récurrence clinique à 1 an par rapport à la radiothérapie ou à la chirurgie [158]. L'incontinence urinaire varie entre 1% et 8%. De plus, les taux d'obstruction varient de 4% à 10%, tandis que le risque d'impuissance sexuelle se situerait entre 30% et 100%. Enfin le risque de fistule prostatorectale est estimé entre 0% et 1% [161-163].

### 12.6.3. Autres traitements focaux :

- **Le laser** : deux techniques distinctes sont impliquées, il s'agit notamment du Laser VTP (Vascular Targeted Photo dynamique Therapy), qui utilise un photo sensibilisateur d'une longueur d'onde de 753 nm, et du Laser FLA (Focal Laser Ablation), un Laser interstitiel dépourvu de photo sensibilisateurs d'une longueur d'onde comprise entre 900 et 1000 nm.
- **La radiofréquence** : utilise des champs électromagnétiques dans la bande de fréquences de 300 kHz à 300 MHz, une stratégie historiquement appliquée à des affections telles que l'adénome de la prostate ou le traitement ablatif des cancers du rein.
- **L'électroporation** : quant à elle, consiste à diriger un courant électrique à travers la prostate pour induire la mort cellulaire sans effets thermiques, généralement administrée par voie Trans périnéale [164].

Les indications sont reposées sur plusieurs facteurs, notamment l'agressivité de la tumeur primaire, les défis associés à la surveillance active, les progrès de la qualité de l'IRM et l'utilisation de biopsies ciblées pour une localisation précise de la tumeur [165-167].

Le choix d'une technique appropriée dépend de l'expertise de l'établissement médical et du site de la lésion primaire. Les examens IRM multi paramétrique de routine sont généralement effectués, des biopsies initiales guidées par IRM et/ou des méthodes trans périnéale sont utilisées et des options de retraitement sont disponibles pour les patients précédemment traités [115].

Les patients doivent être informés de ces incertitudes et de la morbidité potentielle associée au traitement focal [163]. Le suivi post-traitement implique des biopsies à 6 et 12 mois et des évaluations par IRM ; qui devrait être plus précoce. Les modifications observées dépendent du traitement focal spécifique utilisé [168-169].

### 13. Indications thérapeutiques dans le cancer de la prostate localisé :

La sélection des options thérapeutiques en fonction des caractéristiques cliniques, radiologiques et histologiques de la tumeur est effectuée dans la RCP, tandis que le patient doit être informé des différentes options choisies et de leurs caractéristiques. Les informations sur les bénéfices et les risques de chaque traitement fourni au patient, qui sont l'âge ; l'espérance de vie, les problèmes fonctionnels, les facteurs de morbidité compétitifs, les différentes contre-indications et les préférences du patient [115].

#### 13.1. Groupe à faible risque :

Pour ce groupe des cancers le traitement recommandé est la surveillance active et les autres traitements sont optionnels, tel que, la prostatectomie totale, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la radiothérapie stéréotaxique, qui entraînent les mêmes résultats à long terme. On évalue actuellement l'HIFU et la cryothérapie dans le contexte des thérapies focales [136, 17].

#### 13.2. Groupe à risque intermédiaire :

Est un groupe hétérogène avec des différences en terme de pronostic, on classe deux sous-groupes, l'un favorable d'excellent pronostic que ce soit par chirurgie ou par radiothérapie, proche de groupe à faible risque (un seul facteur de risque intermédiaire, ISUP 2, et moins de 50% de biopsies positives) et un autre groupe défavorable dont le pronostic est similaire de groupe à risque élevé [170].

##### 13.2.1. Prostatectomie totale (PT) :

Elle est considérée comme un traitement de référence pour le Cancer de la prostate localisé avec un risque intermédiaire. Les études randomisées révèlent une diminution notable de la mortalité globale et de la mortalité spécifique dans le groupe PT par rapport au groupe de surveillance.

Selon l'étude SPCGS-4, qui a été menée sur une période de 29 ans, le risque de décès par cancer de la prostate était de 19,6% après PT et de 31,3% en cas de surveillance active [121]. À noter que les survies globales et spécifiques, sans métastases, étaient respectivement de 28,1%, 80,4% et 73,4%, par contre dans l'étude PIVOT, on constate une baisse de 12% du risque global de décès [122]. Ce groupe présente un risque d'envahissement ganglionnaire entre 4 et 20%, donc il est nécessaire de procéder à un curage étendu en cas de risque de positivité après avoir été évalué à l'aide de nomogrammes [81].

##### 13.2.2. Radiothérapie (RT) :

Elle est considérée comme l'un des traitements de référence. L'étude PROTECT, qui implique plus de 20% des patients ayant un stade intermédiaire au moment du diagnostic, confirme que la survie spécifique entre la chirurgie et la RT est équivalente à 10 ans [137].

Différentes études ont démontré les avantages de combiner une HT courte avec la RT. Dans l'étude randomisée de Boston, l'association RT-HT a permis d'obtenir une survie globale à 5 ans de manière significative (88% vs 78%  $p = 0,04$ ). Ce bénéfice même chez les patients qui n'avaient pas de poly-pathologies associées moyennes ou sévères [171].

Les résultats du RTOG 94-08 montraient un avantage en termes de survie globale à 10 ans pour le traitement combiné (62% vs 57% ;  $p = 0,03$ ), avec des taux de mortalité spécifiques de 8 et 4% respectivement à 10 ans [172].

Dans l'étude EORTC 22991, une RT seule (70,74 ou 78Gy) ou associée à une HT de 6 mois [118], il est observé un avantage en termes de survie sans récurrence clinique et une diminution significative

des métastases, mais sans avantage sur la survie globale, les avantages de cette HT sont d'autant plus évidents que la dose d'irradiation est très importante.

Le GETUG 14, est un essai prospectif avec une escalade de dose (80 Gy) avec deux bras : un bras avec une HT néo adjuvante (2 mois) + concomitante (2 mois) avec une RT prostatique, et un bras avec une RT prostatique, après un suivi de 37 mois. Il est confirmé que l'utilisation d'une HT courte présente un avantage significatif sur la survie dans les cas de récurrence biologique et clinique à 5 ans [173]. Pour ce groupe, il est essentiel d'irradier ces patients à une dose minimale de 76 Gy, si possible en modulation d'intensité, il semble que cette augmentation de dose soit bénéfique même en présence d'HT associée [118].

La combinaison de RT externe et de curiethérapie, LDR ou HDR, soit plus efficace que la RT externe seule [132]. Même que les patients du groupe intermédiaire peuvent recevoir une curiethérapie exclusive LDR s'ils ne présentent qu'un facteur de mauvais pronostic : Moins de 15 ng/ml de PSA ou Gleason 7 (3+4) [115].

### **13.2.3. Surveillance active et Traitements focaux :**

Dans les séries principales de surveillance active, il y a un nombre restreint de patients présentant un Cancer de la prostate de risque intermédiaire [174] et dans la série principale, le taux de métastases dans ce groupe était multiplié par 3 par rapport aux patients ayant un bon pronostic [175].

L'étude PROTECT a révélé que plus de 20% des patients présentaient un risque intermédiaire ou élevé, il n'y a pas de variation en termes de survie spécifique à 10 ans, il y a une augmentation du risque de progression clinique ou de métastases dans le groupe de surveillance active [137].

La majorité des consensus sont d'accord pour les critères de sélection ; un faible pourcentage de grade 4 (< 10%), un nombre limité des biopsies positives et un PSA inférieur à 10 ng/ml. L'IRM peut également guider la prise de décision thérapeutique [176].

Les recherches sur le HIFU, la cryothérapie et la thérapie focale dans le cancer de la prostate de risque intermédiaire, sont des études observationnelles avec un suivi restreint. Donc, Il est impossible de tirer des conclusions sur leur efficacité à long terme. Ainsi, ces méthodes ne pourront être suggérées qu'aux patients qui ne sont pas éligibles à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie, ou dans le contexte d'un essai [115].

### **12.3. Groupe à haut risque :**

Le groupe des tumeurs à risque élevé est très hétérogène, en se référant aux facteurs défavorables (PSA >20 ng /ml ou stade clinique cT2c, Gleason >7(ISUP 4/5), les résultats spécifiques après chirurgie et radiothérapie sont compris entre 80 et 95% [177-178], mais il n'existe pas de limite d'espérance de vie établie pour suggérer un traitement à but curatif [115].

#### **12.3.1. Radio-hormonothérapie :**

Il est essentiel d'y ajouter une HT pour les tumeurs localement avancées, car la RT-HT est plus efficace que la RT exclusive en ce qui concerne le contrôle local, biochimique, l'apparition de métastases et la survie globale à 10 ans : EORTC, 40% vs 58% ( $p = 0,0004$ ) ; RTOG 85-31 : 38% vs 47% ( $p = 0,0043$ ) [179-180].

L'hormono-radiothérapie est meilleure sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale sont supérieures à ceux de l'HT seule, si ainsi que l'HT prolongée (2 ou 3 ans)

est plus efficace que l'HT courte (4 ou 6 mois) en termes de survie sans récurrence biochimique, sans récurrence clinique et sans métastase [181-182].

D'après l'étude du RTOG, on a constaté un avantage en termes de survie pour les patients ayant un score de Gleason 8 à 10, mais cela concerne un sous-groupe. Pour les patients du groupe à risque élevé, une thérapie hormonale prolongée (2 ans) améliore la survie sans métastases et la survie globale par rapport à une thérapie hormonale de 4 mois, même en cas de doses d'irradiation supérieures à 76 Gy [119,183]. Même pour l'étude canadienne [184] dans laquelle on a effectué une comparaison entre 18 mois et 36 mois, on n'a pas constaté de variation significative pour tous les critères de jugement étudiés. Toutefois, il s'agissait d'un essai de supériorité plutôt que d'un essai d'équivalence : il n'a pas encore été prouvé que 18 mois équivalent à 3 ans. Pour cela, les patients qui ne présentent qu'un seul facteur de risque élevé ou qui ont plusieurs pathologies associées (notamment cardiovasculaires) peuvent arrêter l'hormonothérapie à 18 mois, qui est actuellement la durée minimale à considérer.

Dans le contexte des essais randomisés, une irradiation pelvienne était réalisée de manière systématique avec une dose de 70 Gy administrée à la prostate, cependant, les effets réels de cette irradiation pelvienne restent envisagés [115].

Selon l'AFU et l'EAU, Il est recommandé d'administrer l'acétate d'abiratéron pendant 2 ans chez les patients à très haut risques (présence de deux critères au moins, chez les patients de stade T3-T4 défini en IRM, un PSA > 40 ng/mL, un ISUP 4-5, ou une maladie cN1) [57].

### **13.3.2. Prostatectomie totale :**

Elle peut être effectuée chez des patients bien sélectionnés, et la considérée dans le contexte d'un traitement multimodal. La plupart des patients présentent un risque élevé en raison d'un score élevé de Gleason ou d'une extension extra-prostate sur l'IRM, plutôt que de la valeur du PSA supérieure à 20 ng/ml ou du stade clinique (cT3).

Il est difficile d'interpréter les résultats carcinologiques de la PT pour les maladies à haut risque en raison des nombreuses définitions utilisées et de l'association variable avec un traitement adjuvant ou de rattrapage, au cours des séries récentes, le taux de pT2 est élevé (35 à 44%), la survie à 10 ans est entre 85 et 98%. L'absence d'une comparaison de la PT à la RT et à la radio-hormonothérapie.

Les différentes études rétrospectives comparatives et une méta-analyse récente ont avancé la proposition que la PT serait similaire à la radio-hormonothérapie et présenterait un avantage en termes de survie spécifique par rapport à la radiothérapie [111,185-186]. Par contre, d'autres séries plus récentes ont révélé une équivalence, voire une supériorité de la combinaison RT/curiethérapie/HT par rapport à la chirurgie [127-128]. Il est nécessaire de procéder à un curage ganglionnaire étendu et à une ablation étendue de la prostate [115].

### **13.3.3. Hormonothérapie isolée :**

L'utilisation d'une hormonothérapie seule est moins que la RT-HT en ce qui concerne le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans poly-pathologies sévères associées [181-182]. Il est préférable d'utiliser l'HT en monothérapie uniquement en dernier recours chez des patients qui ne sont pas éligibles à une radiothérapie et qui souffrent de multiples pathologies sévères [115].

**Tableau n° 4 :** Indications thérapeutiques selon les groupes pronostiques.

Groupe pronostique	Choix du traitement
<b>Faible risque</b>	- Surveillance active avec traitement différé - Prostatectomie radicale - <b>Radiothérapie externe</b> - Curiethérapie - Ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU)
<b>Risque intermédiaire</b>	- Prostatectomie radicale + curage ganglionnaire - <b>Radiothérapie externe seule</b> - <b>Radiothérapie externe + boost curiethérapie</b> - Curiethérapie seule - +/- hormonothérapie courte (6 mois) avec option Radiothérapie
<b>Haut risque</b>	- <b>Radiothérapie-hormonothérapie longue</b> (3 ans) +/- boost en curiethérapie après la radiothérapie - Prostatectomie radicale et curage ganglionnaire étendu

**14. Modalités de suivi après traitement :**

L'objectif du suivi après traitement local est de vérifier l'absence de récurrence ou de métastase et de rechercher les effets secondaires du traitement, de discuter l'intérêt d'un traitement de rattrapage. Le toucher rectal et la mesure du taux de PSA sont des examens clé du suivi. Un premier dosage du PSA total dans les 3 mois suivant le traitement, puis de faire des contrôles supplémentaires tous les 6 mois pendant une période de 3 à 5 ans, puis tous les ans [187]. Après PT, le taux de PSA devient indétectable en 6 semaines, avec une demi-vie de 3,15 jours [188].

**14.1. Définition de l'échec biologique :**

On distingue la récurrence biologique ou la persistance d'un PSA détectable après les traitements. La mesure et le temps de récurrence et le PSADT (temps de dédoublement) après un traitement chirurgical ou radiothérapie a une importance valeur prédictive du site de la récurrence (locale ou métastatique) et impact la survie et la réponse aux traitements complémentaires.

La présence d'un PSADT inférieur à 10 mois est associée à un risque élevé de récurrence métastatique et de décès dans les 10 ans [189] et les indicateurs qui suggèrent une récurrence locale sont : un score de Gleason inférieur à 7 (3+4), une augmentation du PSA après plus de 12 mois et un PSADT supérieur à 10 mois, dans les autres cas en faveur d'une récurrence métastatique [115].

**Tableau n° 5 :** Définition de la récurrence biologique selon le traitement.

Traitement	Définition de la récurrence biologique
Prostatectomie totale [196]	PSA > 0,2 ng/ml et confirmé par 2 dosages successifs
Radiothérapie ± hormonothérapie [187]	PSA Nadir + 2 ng/ml
Curiethérapie [187]	PSA Nadir + 1,2 ng/ml
HIFU [197]	PSA Nadir + 1,2 ng/ml

**14.2. Taux de PSA après une prostatectomie totale :**

Le temps avant que le PSA soit détecté après la chirurgie varie en fonction de son taux initial et de sa durée de vie (3,15 jours). Si une exérèse complète est réalisée, il est nécessaire que le PSA soit indétectable après 6 semaines après la chirurgie. Il est rare d'observer un PSA détectable après

une intervention chirurgicale, seulement dans environ 5% des cas [190-192]. Cette détection peut être interprétée comme la persistance d'un tissu prostatique sain [193]. Il convient de prendre en compte les paramètres pathologiques et biologiques lors de la décision du traitement de rattrapage.

### **14.3. Bilan d'extension en cas de récurrence après un traitement local :**

L'objectif de l'imagerie consiste à repérer une récurrence locale qui pourrait nécessiter un traitement de rattrapage. Cet examen de la récurrence locale est réalisé par l'IRM de préférence, grâce à la combinaison de la séquence morphologique et de la perfusion, on peut obtenir une sensibilité de 98% et une spécificité de 94% pour un PSA supérieur à 1 ng/ml et une dimension moyenne de 5 mm [194]. Les diffusions de séquences sont aussi riches en informations [195].

#### **14.3.1. Après chirurgie :**

La TEP (18F-choline ou 68Ga-PSMA) est considérée comme l'examen de référence. Cependant, elle n'est pas nécessaire en cas de faible taux de PSA et de faible vélocité, et lorsque l'on envisage un traitement de rattrapage par radiothérapie.

#### **14.3.2. Après radiothérapie :**

L'IRM prostatique est l'examen de référence pour détecter une récurrence locale. Dans ce cas, le PI-RADS n'est pas utilisé, mais il est nécessaire de donner un score de suspicion (Likert de 1 à 5) en cas de lésion suspecte afin d'adapter le schéma de biopsies (biopsies standards ± ciblées) [197]. Par contre, la TEP (18F-choline ou 68Ga-PSMA) est utilisée pour détecter les récurrences ganglionnaires et métastatiques. La TEP-choline ou la TEP-PSMA ont une valeur importante dans la détection des rechutes en dehors de la loge, cela a un impact plus important sur la prise en charge et la réponse à la radiothérapie, leur utilisation est recommandée pour la récurrence biologique avec un taux de PSA supérieur à 1 ng/ml et inférieur à 2 ng/ml, avec une sensibilité accrue [198].

Les méta-analyses menées par Evangelista et ses collègues [199] et Tan et ses collègues [200] démontrent que les ligands du PSMA sont très efficaces pour détecter la rechute biologique en fonction du taux de PSA, ils permettent de repérer le foyer de rechute dans environ 50% des situations lorsque le taux de PSA est inférieur à 0,5 ng/ml.

La 18F-fuciclovine est un radio traceur approuvé par la FDA (Food and Drug Administration des États-Unis) et a également obtenu une autorisation de mise sur le marché français dans le domaine de la rechute biologique, leur efficacité n'a pas été démontrée par rapport au PSMA [201].

L'étude (NCT021311649) a examiné les résultats de l'IRM, de la TEP-choline et de la TEP-PSMA lors de la rechute biologique après une prostatectomie totale chez les patients ayant subi un scanner et une scintigraphie négative et qui envisageaient une RT de rattrapage. La récurrence pelvienne a été détectée à 28% lors de l'IRM pelvienne, 32% lors de la TEP-choline et 42% lors de la TEP-PSMA, et plus encore l'IRM pelvienne et la TEP-PSMA ont été plus efficaces pour détecter la rechute dans la loge (21,5% et 19% respectivement) par rapport à la TEP-choline (13%) [202-203].

## **CHAPITRE II : LA PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE.**

### **1. Radiothérapie externe :**

#### **1.1. Principe de la radiothérapie externe :**

La radiothérapie s'est imposée comme un traitement essentiel dans la prise en charge du cancer de la prostate, à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie.

Par l'avènement de la tomographie assistée par ordinateur et l'intégration des technologies de l'information et des systèmes de planification du traitement (TPS), a donné naissance à la radiothérapie conformationnelle 3D (RT3D). Elle constitue l'unité initiale nécessaire pour le développement d'autres méthodes encore plus avancées, notamment la radiothérapie à modulation d'intensité. Ces techniques permettent des calculs de dose et une planification de traitement personnalisée tenant compte de l'anatomie individuelle et des contraintes liées aux organes à risque. Cette avancée a entraîné une réduction notable des effets secondaires de la radiothérapie [205].

#### **1.2. Appareils de traitement :**

Les appareils de traitement utilisés en radiothérapie sont des accélérateurs linéaires de particules. Ils sont composés d'un canon à électrons et d'un électro-aimant dont l'onde électromagnétique accélère les électrons dans un tube dans lequel règne le vide appelé section accélératrice. D'une tête de l'accélérateur ou le siège de la génération des électrons en suite la formation et la modulation d'un faisceau de photons x. D'un collimateur multilames permet ensuite de bien délimiter le faisceau en lui donner une forme bien déterminée. Les lames sont plombées et d'épaisseur variable selon les marques (1 à 0,4 cm). De plus la rotation du bras de l'accélérateur autour de la table de traitement permet d'obtenir des angulations pour chaque faisceau de 0 à 360 degrés. Les accélérateurs ont la même uniformité physique indépendamment du fabricant [205].



**Fig.16 :** Appareils de traitement avec un système d'imagerie embarqué, service radiothérapie CLCC de Sétif.

#### **1.3. Techniques de la radiothérapie externe :**

##### **1.3.1. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D) :**

La première technique ayant utilisé dès l'apparition de scanner dosimétrique, qui permet la planification en trois dimensions de la tumeur et les organes de voisinages, dont la dose est prescrite à l'iso centre par une balistique qui comprend quatre faisceaux fixes, on utilise des collimateurs pour adapter à la forme de la tumeur et protéger les OARs.

La distribution de la dose est uniforme, et homogène qui conforme la tumeur, tandis que l'utilisation de l'imagerie tridimensionnelle associée à des collimateurs multilames motorisés, dont le mouvement et le positionnement sont contrôlés par ordinateur, a facilité la personnalisation de la forme du faisceau de rayonnement pour qu'elle corresponde à celle de la tumeur de manière cohérente et avec une précision millimétrique. Même le calcul dosimétrique effectué à l'aide de systèmes de planification du traitement (TPS) a permis de simuler et d'optimiser la distribution des doses dans le volume cible en fonction des champs d'irradiation prévus [205].

Au sein du service d'oncologie-radiothérapie du CLCC Mokhtari Abdelghani de Sétif, cette approche a été utilisée pour la première fois en juillet 2015.

### **1.3.2. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité :**

Est une autre technique de routine en pratique, cette méthode implique une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle où la fluence du faisceau est modulée tout au long de la séance, ainsi que le collimateur permet de segmenter chaque champ d'irradiation à de divers degrés, contrairement à la technique RT3D où l'ouverture des lames reste constante pendant l'irradiation.

Le champ d'irradiation est ainsi décomposé en multiples segments. Chaque segment présente un gradient dont les doses sont différentes. Pour obtenir cette segmentation, il est possible de superposer des champs élémentaires statiques ou de déplacer de manière dynamique les lames au cours de l'irradiation où chaque lame est contrôlée par un moteur indépendant et l'ensemble est piloté par l'ordinateur. Ce processus associé à un système de dosimétrie inverse, permet d'obtenir une dosimétrie complexe adaptée à l'anatomie dans l'intérêt d'épargner les organes à risque et couvrir de manière adéquate les volumes cibles par rapport à la RT3D [205].

Dans le service d'oncologie-radiothérapie du CLCC Mokhtari Abdelghani de Sétif, l'IMRT a été appliquée pour la première fois en mars 2018.

### **1.3.3. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité à l'arc dynamique :**

Elle représente la progression évolutive de l'IMRT et constitue actuellement la principale technique utilisée pour la radiothérapie de cancer de la prostate.

Alors que l'IMRT repose sur des faisceaux fixes et un faisceau modulé par le biais de collimateurs et de variations de débit de dose, la thérapie par arc dynamique se distingue par la rotation des bras pendant l'irradiation. Par conséquent, divers paramètres subissent des modifications lors de l'émission de rayonnement, notamment la rotation et la vitesse du bras, le mouvement de la lame, le débit de dose et la vitesse de la lame. Ce mouvement des bras permet de multiplier les points d'entrée, d'élargir les possibilités d'administration de la dose et par conséquent, de réduire la dose aux organes à risque, alors le traitement est administré en utilisant des arcs, complets ou partiels, le principal avantage étant la protection optimale des organes à risque (OARs) et la possibilité d'une augmentation de la dose au volume cible. En effet, améliorations potentiellement de l'efficacité du traitement sans augmenter les toxicités. Néanmoins, un inconvénient est la possibilité de doses réduites pour les organes à risque de voisinage [206-207].

Il est largement reconnu que les techniques de radiothérapie avancées telles que l'IMRT/ VMAT sont plus efficaces que la radiothérapie conformationnelle 3D pour certains sites tumoraux tels que le cancer de la prostate et le cancer ORL.

Cette supériorité est attribuée à l'amélioration de la couverture PTV, à l'homogénéité et à la protection des organes à risque, ce qui a permis d'améliorer la qualité de vie des patients [208-209].

## 1.4. Etapes de l'IMRT dans le cancer de la prostate :

### 1.4.1. La position de traitement et l'acquisition des données anatomiques :

La technique d'irradiation du cancer de la prostate implique une position de traitement et un protocole spécifiques pour l'acquisition de données anatomiques.

La délimitation des volumes cibles est réalisée à l'aide d'un scanner dosimétrique dans la salle de simulation en présence de médecin oncologie-radiothérapie. Le patient est en position de décubitus dorsal, les bras croisés sur la poitrine, et divers dispositifs d'immobilisation sont utilisés (repose-jambes, cale tête, repose-pieds). Un lavement rectal est préconisé et devant toute distension rectale, une nouvelle tomodensitométrie après l'évacuation des gaz est nécessaire.

Les patients sont informés des protocoles de remplissage de la vessie avant l'imagerie et le traitement par une vessie pleine ou « non vide » (par exemple : en évitant d'uriner dans les 2 heures qui précèdent l'examen ou la séance ou de prendre une quantité fixe d'eau entre 250 et 500 cc).

L'administration d'un produit de contraste par voie intraveineuse, après avoir pris des mesures de sécurité (absence de l'allergie, et évaluation de la fonction rénale, l'arrêt des antidiabétiques oraux) peut être envisagée pour opacification de la vessie et des ganglions lymphatiques lors de la tomodensitométrie [210].



**Fig.17** : Patient en position du traitement sur un scanner simulateur à la selle de simulation, service radiothérapie CLCC de Sétif.

Le volume d'acquisition s'étend généralement de L4 à L5 en haut aux petits trochanters en bas, avec des extensions aux zones ganglionnaires jusqu'à L2-L3 dans certains cas, correspondant au champ T12-L1. Les marqueurs sont positionnés stratégiquement sur la peau du patient afin de déterminer avec précision les coordonnées spatiales de la projection de l'iso centre du volume cible, ces marqueurs peuvent être tatoués pour aider à aligner avec précision le patient sous l'accélérateur. Les coupes hélicoïdales contiguës ont une épaisseur inférieure à 5 mm (2 à 3 mm) [217].

#### 1.4.2. Dose totale et fractionnement dans les volumes cibles :

La détermination de la dose totale et du fractionnement dans les volumes cibles dépend des groupes pronostiques, sachant que plusieurs protocoles peuvent d'être proposé sont en fonction de la classification de D'Amico [94], ainsi que les preuves de la relation dose-effet sont largement observées dans le groupe à risque intermédiaire lors de l'utilisation de la radiothérapie seule. Pour les tumeurs à risque intermédiaire, une dose élevée d'au moins 78 Gy est recommandée, la dose est administrée soit avec un fractionnement standard de 2 Gy par séance, cinq fois par semaine, soit en cas de RT hypo-fractionnée, un fractionnement de 2,2 à 3 Gy par séance.

**Tableau n° 6 :** Dose totale en fonction de type de fractionnement dans les différents volumes cibles dans le cancer de la prostate [117]. (SFRO 2022)

Volumes cibles	Fractionnement classique (2 Gy/séance)	Hypofractionnement modérée (2,2-3 Gy)
<b>Prostate</b>	74-80 Gy	60 Gy en 20 fractions
<b>Vésicules séminales :</b>		
- Prophylaxie	46-50 Gy	44-60 Gy en 20 fractions
- Curatif si atteintes	60 Gy à 80 Gy en fonction des contraintes aux OAR	44-60 Gy en 20 fractions en fonctions des contraintes aux OAR
<b>Aires ganglionnaires :</b>		
- Prophylaxie	46-50 Gy	44 Gy en 20 fractions 54 Gy en 30 fractions
- Curatif	60 Gy à 66Gy	56 Gy en 20 fractions 66 Gy en 30 fractions

#### 1.4.3. Délimitation des volumes d'intérêt :

La délimitation de volumes d'intérêt est conforme aux critères décrits dans les rapports 50, 62 et 83 de l'ICRU [211- 212]. Ces volumes comprennent le volume tumoral macroscopique (GTV), le volume cible clinique (CTV) et le volume cible prévisionnel (PTV), chacun ayant un objectif spécifique en matière de planification et du traitement.

##### a. Volume tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume, (GTV)) :

Il comprend l'ensemble des lésions tumorales, mesurables, palpables ou visibles avec les moyens actuels d'imagerie, dont il correspond à une concentration élevée de cellules tumorales [214].

##### b. Volume-cible anatomo-clinique (Clinical Target Volume, (CTV)) :

En plus de GTV, il comprend l'ensemble du volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique et/ou microscopique, bien sûr en fonction de risques d'envahissement, et la prise en compte de risques encourus éventuellement par les tissus sains inclus dans ce volume. Il est défini selon les mêmes principes que le volume tumoral macroscopique, avec une marge de sécurité définie autour du volume tumoral macroscopique [214].

##### c. Volume-cible prévisionnel (Planning Target Volume, (PTV)) :

Il s'agit de volume le plus large, tenant compte de toutes les incertitudes et sur lequel s'effectue l'étude dosimétrique permettant de définir le plan de traitement. C'est un concept géométrique, il est défini à partir du volume-cible anatomo-clinique et d'une marge de sécurité prenant en compte toutes les incertitudes liées au patient, à la mise en place, et à l'équipement. En effet, la variabilité et la diversité des incertitudes apparaissant avec le développement des nouvelles technologies

et des nouveaux dispositifs en radiothérapie suggèrent que les erreurs aléatoires et systématiques ne peuvent actuellement être généralisées [214].

#### c.1 : La marge interne (Internal Margin, (IM) :

La marge interne est ajoutée au volume-cible anatomo-clinique (CTV) pour prendre en compte les mouvements physiologiques des organes dans le patient.

#### c.2 : La marge correspondant aux incertitudes de réalisation du traitement (Setup Margin, (SM) :

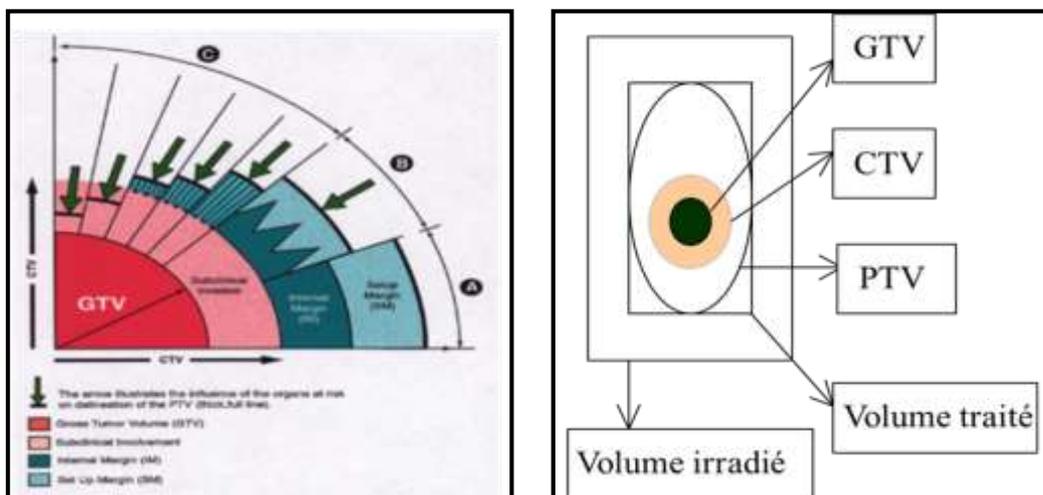
Cette marge correspond au décalage potentiel entre la zone irradiée et le volume interne, lié à des inexactitudes ou à un manque de reproductibilité. Les facteurs qui y contribuent incluent les variations dans le positionnement du patient, les défauts de géométrie de l'installation et les incertitudes liées aux données dosimétriques. Par conséquent, le volume cible provisoire (PTV) est dérivé en incorporant la marge d'incertitude liée au traitement dans le volume cible interne [214].

#### d. Organes à risque (Organs At Risk, (OAR) :

Les organes à risque (OARs) sont des tissus normaux dont la réponse aux radiations peut nécessiter des ajustements du plan de traitement. Le terme « organe à risque » est préféré à « organe critique » car tous les organes à risque ne sont pas critiques uniquement en raison des risques qu'ils présentent pour le patient, en particulier lorsqu'ils sont soumis à une irradiation partielle [214].

#### e. Volume prévisionnel des organes à risque (Planning organ at Risk Volume, (PRV) :

La planification du volume d'organes à risque (PRV) développe les concepts précédents pour intégrer les organes à risque. Ce volume est défini en établissant des marges autour des organes à risque qui tiennent compte de leurs mouvements ou de leurs déformations dans le corps, ainsi que des impacts des incertitudes lors de la mise en place du traitement [214].



**Fig.18 :** Représentation schématique des relations entre les différents volumes et de la combinaison des marges d'après l'ICRU [212].

#### 1.4.4. Définition des volumes cibles :

Les définitions des volumes cibles sont conformes aux recommandations issues de divers essais du groupe GETUG (Urogénital Tumours Study Group) [215]. Pour les organes à risque, celles du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) [216]. Le volume cible englobe généralement la prostate, souvent les vésicules séminales (partiellement ou entièrement) et parfois les ganglions pelviens en fonction de différents facteurs pronostiques [217].

Pour la planification, une IRM de la prostate est recommandée pour évaluer l'extension locale et identifier une éventuelle atteinte extracapsulaire des vésicules séminales ou des ganglions. De plus, l'IRM aide à définir le volume cible anatomo-clinique à l'aide de séquences T2, car la TDM a tendance à surestimer le volume de la prostate, en particulier à l'apex. Dans les cas où les prothèses de hanche provoquent des artefacts, l'IRM aide à la délimitation et une attention importante lors de recalage l'IRM sur tomодensitométrie sans marqueurs implantés [206].

#### a. Volume cible macroscopique (GTV) :

La tumeur prostatique reste invisible sur l'examen scanographique, ce qui incite les oncologues-radiothérapeutes à définir directement un volume cible anatomo-clinique.

#### b. Volumes cibles anatomo-cliniques (CTV) :

Il est divisé en deux volumes selon le schéma d'irradiation prévu : un CTV1 englobe la prostate et les vésicules séminales et peut s'étendre aux ganglions pelviens et un CTV2 qui comprend la prostate seule et les éventuelles extensions périprostatique ou extensions aux vésicules séminales.

- **Prostate :**

Comprend l'ensemble de la prostate avec des marges allant de 0 à 5 mm (selon l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) [218], à l'exception du rectum), et toutes les extensions autour de la prostate détectée lors de l'examen rectal ou de l'imagerie. L'identification de l'apex peut parfois poser des problèmes, en utilisant des coupes frontales et sagittales ainsi que des images IRM, on suppose que le début est situé à 1 cm au-dessus du bulbe de la prostate, et en cas d'incertitude, en particulier si les biopsies apicales donnent des résultats positifs ou si l'anomalie est située à une position plus basse de l'IRM, des coupes supplémentaires seront ajoutées vers le bas.

- **Vésicules séminales :**

Le fait que la totalité ou un segment des vésicules séminales (le tiers proximal, la moitié ou les 2 premiers cm) soient inclus dans le CTV1 dépend du groupe pronostic [94]. Finalement, les volumes sont : la prostate exclusivement pour les tumeurs présentant un pronostic favorable, la prostate et les segments des vésicules séminales pour les tumeurs classées comme présentant un risque intermédiaire et enfin la prostate et les vésicules séminales pour les tumeurs classées comme présentant un risque élevé [219].

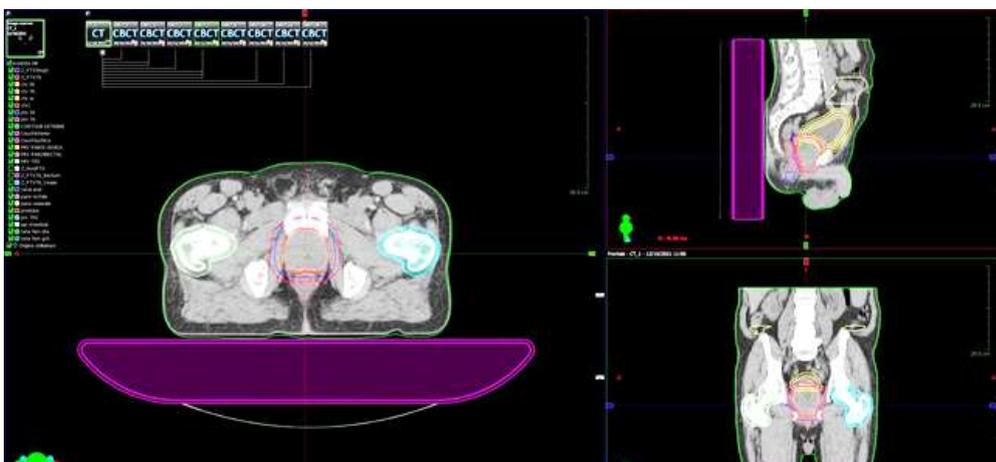


Fig.19 : Délimitation de volumes cibles d'un cas de cancer de la prostate.

- **Aires ganglionnaires pelviennes :**

Le contourage peut être conforme aux directives établies par le RTOG [216] ou l'étude PIVOTAL [220] (Prostate and pelvic *versus* prostate alone treatment for locally advanced prostate cancer) ou à celles stipulées dans le protocole Gétug 18 [221- 222]. D'abord, il est recommandé de délimiter les artères cibles en incorporant une marge allant de 0,7 mm à 1 cm, constituant le volume ganglionnaire anatomo-clinique tout en excluant les muscles pelviens et les os. Les principales artères à prendre en compte sont les artères iliaques communes, externes et internes, ainsi que les artères obturatrices. Compte tenu de l'implication potentielle des nœuds présacrés, ils font également partie du volume cible, il peut être segmenté autour de quatre axes ganglionnaires de la manière suivante :

- **Les ganglions lymphatiques iliaques communs :**

Commencent à partir de l'extrémité inférieure des vaisseaux iliaques principaux (artère et veine) et s'étendent vers le haut de 1,5 cm (interligne L5-S1), ou peut éventuellement englober la totalité (jusqu'à la bifurcation iliaque commune).

- **Les Ganglions lymphatiques iliaques externes :**

Comprend l'artère iliaque externe depuis la ligne coupant le toit de cotyle, à la division de l'artère iliaque commune.

- **Les Ganglions lymphatiques iliaques et obstructifs internes :**

Englobe les vaisseaux iliaques internes depuis l'entrée de l'artère obturatrice dans le canal obturateur à la division de l'artère iliaque commune, et s'étendant jusqu'aux régions présacrés.

- **Les Ganglions pré sacrés :** sont définis comme une structure qui relie les artères iliaques droite et gauche par une bande de 10 mm de large située en avant du sacrum, allant de S1 à S3.

**c. Volume cible prévisionnel (PTV) :** Il dépend du système de guidage de l'imagerie.

➤ Le guidage par image n'est pas disponible, les volumes cibles (PTV) sont déterminés en ajoutant une marge de (08-10) mm autour du volume cible anatomo-clinique (CTV) pour tenir compte du déplacement de la prostate, une marge est diminuée vers l'arrière (0,5 cm à 0,7 cm) pour protéger le rectum, même si cela peut entraîner un sous-dosage potentiel du volume cible. Le volume cible ganglionnaire est établi en s'étendant de 5 à 7 mm autour du volume cible anatomo-clinique ganglionnaire.

➤ Le guidage quotidien par image prostate est utilisé, une marge postérieure constante de 5 mm, ce qui permet de réduire éventuellement les autres marges, qui ne devraient pas être inférieures à 5 mm en raison de diverses incertitudes. Les marges du volume ganglionnaire cible prédit restent inchangées avec le guidage par image (5 à 7 mm).

#### 1.4.5. Définition des organes à risque :

- **Rectum :**

Les limites rectales définies par Gétug dépendent du volume anatomo-clinique cible de 2 cm en dessous du CTV, s'étend jusqu'à 2 cm au-dessus du CTV ou à la jonction avec le sigmoïde, la paroi rectale se différencie par sa délimitation externe d'une épaisseur de 5 mm, représentant le volume entre les délimitations externe et interne créé par une contraction de 5 mm du contour externe.

- **Vessie :**

Est segmentée en fonction de sa délimitation externe, le volume de la paroi de la vessie étant défini comme la région située entre les délimitations externe et interne créée par une contraction de 7 mm

du contour interne. Le Gétug prend la paroi de la vessie et le RTOG, la considère comme un organe dans son ensemble.

- **Canal anal :**

Se situe à 3 cm de la marge anale, peut être identifié individuellement ; toutefois, les contraintes de dose sont moins établies dans la littérature.

- **Têtes fémorales (droite et gauche) :**

Les têtes fémorales sont délimitées depuis le sommet tête jusqu'aux petits trochanters.

- **Bulbe pénien :**

Est délimité sur des sections situées de 10 à 15 mm sous l'apex de la prostate, sa segmentation étant facultative.

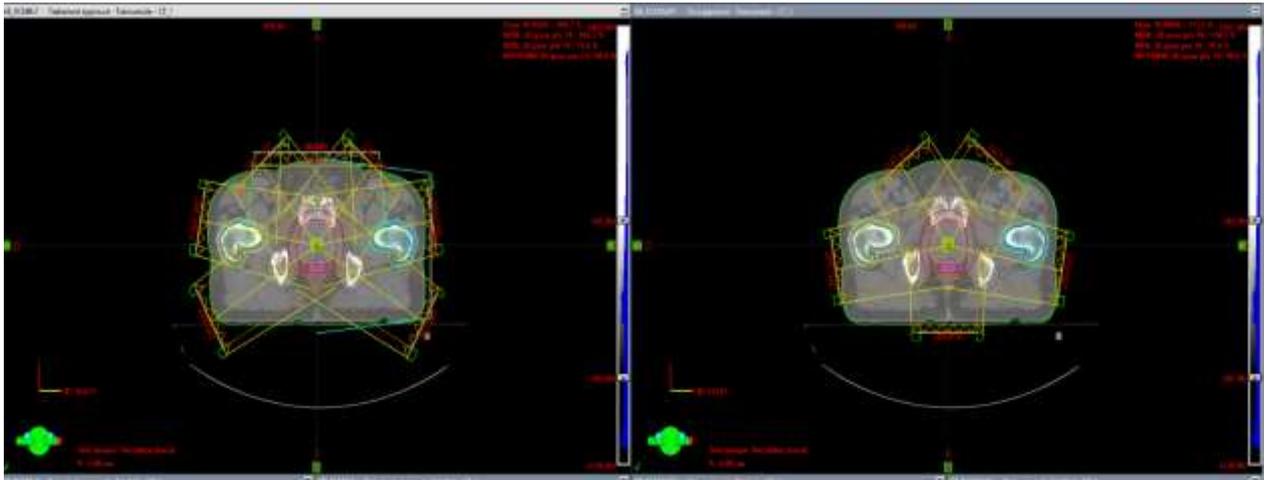
- **Intestin grêle :**

Est essentiel lorsque l'on considère l'irradiation des ganglions lymphatiques, correspond à la cavité intestinale définie par des structures anatomiques telles que la paroi pelvienne, la face postérieure de la paroi abdominale, le rectum, la vessie et le bord supérieur de l'os iliaque. Cette délimitation exclut divers volumes cibles et les structures environnantes telles que la vessie, le rectum et les muscles abdomino-pelviens.

#### **1.4.6. Balistique d'irradiation :**

L'irradiation externe nécessite l'utilisation de photons ayant des niveaux d'énergie appropriés et tous les faisceaux sont traités quotidiennement pendant le traitement. Contrairement à la radiothérapie tridimensionnelle, la dose totale est spécifiée au point ICRU, par contre en IMRT, les prescriptions sont adaptées aux volumes cibles en fonction des contraintes de couverture spécifiques décrites dans le rapport ICRU n° 83[213].

En 2006, la Haute Autorité de Santé (HAS) a reconnu l'efficacité de la RT conformationnelle avec modulation d'intensité pour le traitement des tumeurs de la prostate. L'HAS souligne l'importance de contrôles quotidiens du positionnement du volume cible, guidé par imagerie car l'IMRT réduit de manière significative les doses à la vessie, au rectum et à l'intestin grêle lors de l'irradiation des zones ganglionnaires et le profil de toxicités, notamment urinaire et digestive. La radiothérapie conformationnelle à haute dose avec modulation d'intensité (plus de 76 Gy), pour le cancer de la prostate est comparable à celle observée avec des doses plus faibles (70 Gy) sans modulation d'intensité [223, 226]. Les progrès des techniques d'irradiation par modulation d'intensité ont considérablement progressé au cours de la dernière décennie, Ces techniques modernes permettent de réduire la durée du traitement et de surveiller les besoins en unités, avec des avantages modérés en matière de dosimétrie des tissus sains.



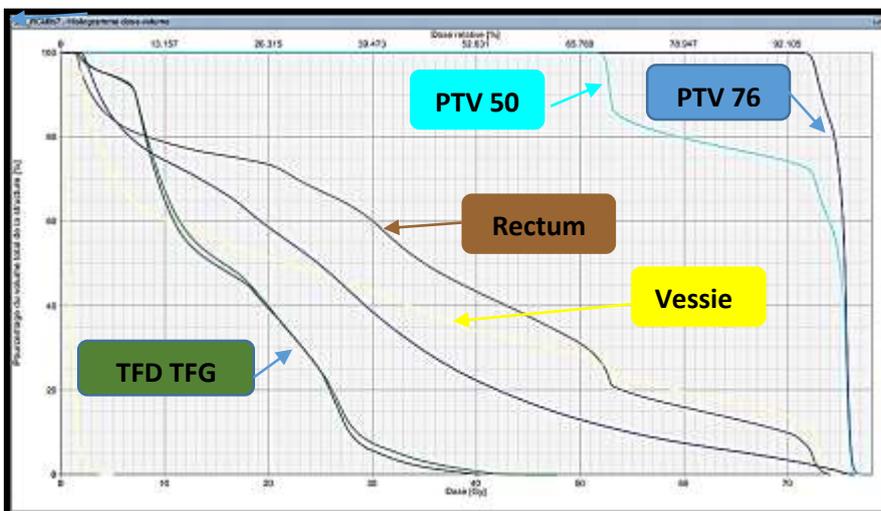
**Fig.20 :** Balistique d’irradiation en comparant la technique 07 faisceaux à 05 faisceaux.

**1.4.7. Nombres et angulations des faisceaux :**

Lors de l’irradiation de la prostate (y compris les vésicules séminales), et/ou l’irradiation pelvienne, 05 à 09 faisceaux coplanaires sont généralement utilisés, avec des angles spécifiques pour éviter les problèmes d’alignement avec les organes à risque, dont le physicien joue un rôle crucial dans le placement des faisceaux à l’aide de la technique beam’s eye view (BEV), pour éviter aussi les faisceaux opposés [227].

**1.4.8. Planification du traitement :**

La validation de la distribution des doses est basée sur des normes quantitatives dérivées de divers histogrammes dose-volume et stipulées par différentes organisations scientifiques (ICRU, Gétug, RTOG, etc.) et une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose sur différents plans spatiaux (axial, sagittal et frontal) [228].



**Fig.21 :** Histogramme dose volume d’un cas de cancer de la prostate de notre série.

**1.4.9. Contraintes de dose dans le volume cible prévisionnel selon le fractionnement :**

**a. Le cas de fractionnement classique :**

Les directives décrites dans les rapports 50 et 83 de l’ICRU [212-213] précisent que les doses reçues à chaque point dans le volume cible prévu doivent être supérieures à 95% et inférieures à 107% de la dose prescrite et une dose minimale de PTV ne soit pas être inférieure à 90% de la dose prescrite

en cas de doses élevées (au moins 78 Gy), sachant qu'en VMAT, il est souvent possible d'augmenter la contrainte (V98 de plus de 95%, voire plus de 98%).

#### **b. Le cas de l'hypofractionnement modéré :**

Les contraintes spécifiques pour l'hypofractionnement modéré, en administrant une dose de 60 Gy en 20 fractions, ont été validées par un consensus Gétug [228]. Un traitement de 60 Gy sur 20 séances, les iso-doses à 95% (57 Gy) et 100% (60 Gy) doivent représenter respectivement 99% du volume cible prévisionnel et 99% du volume cible clinique, et la dose maximale (à moins de 1 cm<sup>3</sup> du PTV) ne doit pas dépasser 63 Gy. Dans le contexte de l'irradiation fractionnée de la prostate dans le cadre de l'essai PROFIT, des contraintes sont définies pour garantir la couverture du volume cible, en permettant à une iso dose de 94% (56,4 Gy) de couvrir 99% du volume cible planifié et en garantissant que le point de dose maximal à moins de 1 cm<sup>3</sup> du volume cible de planification ne dépasse pas 64,5 Gy [229].

#### **1.4.10. Contraintes de dose dans les organes à risque :**

##### **a. Dans le cas de fractionnement classiques :**

Les contraintes de dose dans les organes à risque varient selon les différentes publications [228], ce qui facilite l'identification de divers risques de toxicité rectale (rectorragies de grade  $\geq 2$ ) dans la littérature existante [230]. Bien qu'il existe une corrélation entre les différentes études. Cependant, un défaut de corrélation en ce qui concerne la toxicité vésicale, ce qui rend les contraintes un peu moins précises. En cas de conflit entre la couverture du volume cible et les doses aux organes à risque dans les schémas à doses élevées (80 Gy), la priorité doit être accordée au respect des doses pour les organes à risque (en particulier pour le rectum). Une attention doit être mise sur la couverture adéquate de l'apex de la prostate, qui est clairement visible dans les plans sagittaux.

**Tableau n° 7 :** Contraintes de dose des organes à risque en cas de fractionnement classique selon Gétug, RTOG et QUANTEC [231].

Organe à risque	Gétug	QUANTEC/RTOG
<b>Rectum</b>	Max dose $\leq 76$ Gy	V50 < 50%
	V50Gy < 50%	V60 < 35/50%
	V72Gy < 25%	V65 < 25/35%
		V70 < 20/25%
		V75 < 15/5%
<b>Vessie</b>	Max dose < 80 Gy	V65 < 50%
	V60 < 50%	V70 < 35%
		V75 < 25%
<b>Têtes fémorales</b>	V55Gy < 5%	

##### **b. Dans le cas d'hypofractionnement modéré :**

Tel que décrit par le groupe de Gétug [228], les contraintes recommandées proviennent des essais PROFIT [230] et CHHiP [232]. Le groupe de Gétug suggère de réduire la dose moyenne à son minimum grâce à des stratégies d'optimisation tout en maintenant les contraintes de dose essentielles requises.

**Tableau n° 8 :** Contraintes de dose des organes à risque en cas d'hypofractionnement modéré selon Gétug.

Organe à risque	Contraintes de dose
Rectum	V46Gy $\leq$ 30% V37Gy $\leq$ 50%
Vessie	V60Gy $\leq$ 5% 48Gy $\leq$ 25% V41Gy $\leq$ 50%
Têtes fémorales	V43 Gy $\leq$ 5%

**1.4.11. Contrôle du positionnement et radiothérapie guidée par l'imagerie :**

Le contrôle du positionnement sous machine et l'utilisation de la radiothérapie guidée par image est essentiel et réalisés par différentes modalités [233] :

**a. Contrôle du positionnement du patient :**

Il repose sur les structures osseuses et consiste à corriger l'erreur de positionnement du patient sur la base de deux images orthogonales d'imagerie portale intégrée ou à basse énergie (kV). Cette technique n'est pas recommandée pour la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, mais elle est acceptable pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle non modulée.

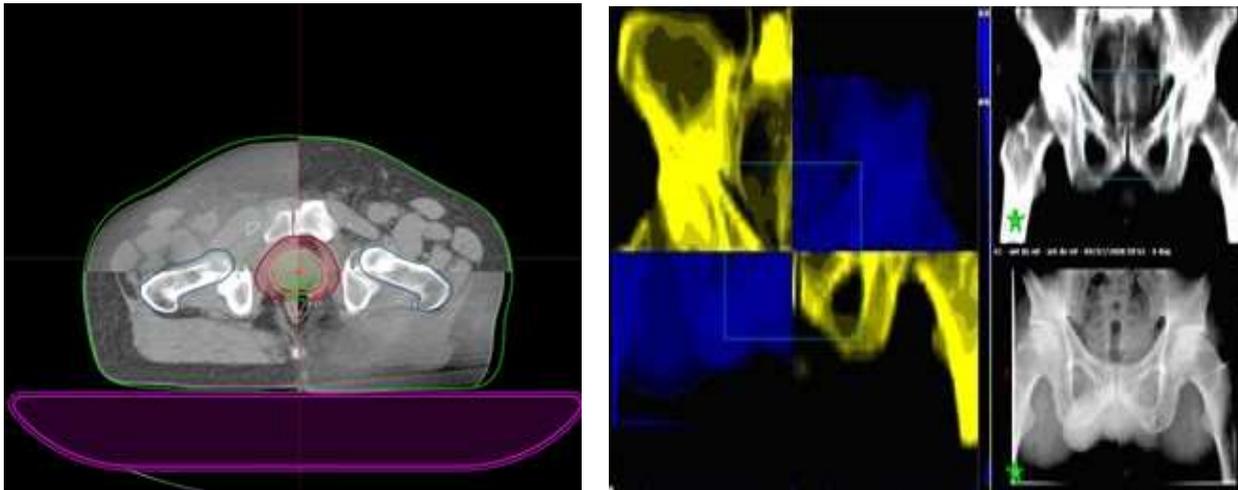
**b. Contrôle du positionnement du volume cible de la prostate (guidage par l'image) :**

- Les méthodes directes comprennent la tomographie conique à faible énergie (kV) par des images orthogonales (ant/lat) en 2D et en 3D par CBCT ou à haute énergie (MV) imagerie portale (OBI).
- Les méthodes indirectes font appel à une échographie trans abdominale ou à des marqueurs intraprostatiques visualisés au moyen de deux images orthogonales (énergie faible ou élevée).

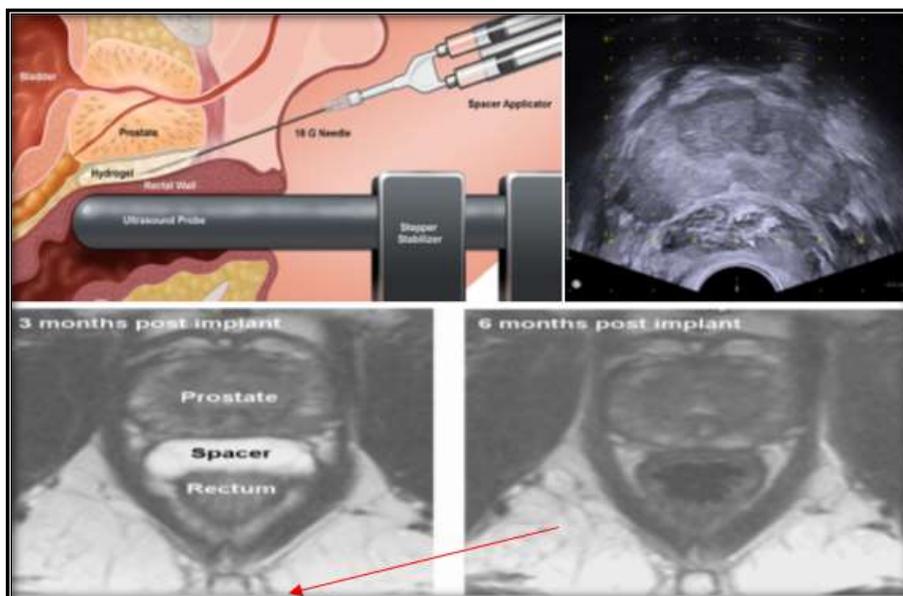
Ce guidage quotidien par imagerie de la prostate (par tomographie conique, graines, échographie) est fortement recommandé, notamment en cas de dose prostatique élevée (au moins 76 Gy) et d'hypofractionnement. La visualisation précise de la prostate sous le faisceau de rayonnement est cruciale en raison du potentiel de mouvement intra-pelvien de la prostate dans un axe antéropostérieur entre les séances. Ce mouvement présente des risques de sous-dosage tumoral, entraînant un risque accru de récurrence, et de surdosage dans les organes à risque, pouvant entraîner une toxicité. Les corrections relatives au déplacement de la prostate en ce qui concerne la planification sont apportées en ajustant la position du patient de manière adéquate.

L'utilisation du guidage par image (IGRT) semble réduire les toxicités aiguës et tardives, y compris les problèmes urinaires et digestifs, et peut réduire le risque de récurrence biochimique [233-237]. Les repères fiduciels présentent des avantages par rapport à la tomographie conique, tels qu'une précision et une vitesse de recalage, une mise en œuvre simplifiée par les manipulateurs et une exposition réduite aux rayonnements provenant des deux images perpendiculaires. Cependant, la pose de marqueurs est une procédure invasive qui entraîne des effets secondaires et ne permet pas de contrôler la réplétion vésicale ou rectale. En plus de délimiter le volume cible anatomo-clinique, la tomographie conique permet de contrôler la réplétion de la vessie, d'évaluer la position du rectum, d'administrer une dose plus élevée que deux images orthogonales à faible énergie. Elle nécessite une équipe compétente (médecins et manipulateurs) capable de procéder à des réajustements rapides

[115]. L'utilisation d'un gel ou d'un ballon biodégradable placé entre la paroi rectale antérieure et la prostate vise à diminuer la dose rectale, réduisant ainsi la toxicité rectale [210,137].



**Fig.22 :** Comparaison entre les CBCT, les images de simulation et les images DRR.



**Fig.23 :** Application d'un gel hydrogel dans l'espace entre la prostate et le rectum [238].

## 2. Curiethérapie dans le cancer de la prostate :

La curiethérapie du cancer de la prostate a toujours représenté une modalité thérapeutique standard pour la prise en charge des cancers de la prostate à faible risque, présentant des taux de contrôle biochimique favorables et des résultats intéressants à long terme en termes de fonction urinaire et sexuelle par rapport aux options thérapeutiques alternative. Il a été démontré que la curiethérapie, que ce soit sous forme d'implants (grains) ou de curiethérapie à haut débit dose, par le principe de décroissance rapide de la dose, elle permet d'augmenter les doses à la tumeur, tout en épargnant les organes sains et en délivrant une dose plus faible par rapport à la radiothérapie externe. De plus, la curiethérapie fournit une dose d'irradiation intra prostatique supérieure à celle obtenue par radiothérapie externe exclusive [239-24].

### 2.1. Indications de la curiethérapie :

La curiethérapie exclusive est considérée comme la principale approche thérapeutique pour la prise en charge des cancers de la prostate à faible risque [243-244]. Leur distribution particulière par

une décroissance rapide, des doses obtenues autour de la prostate, offre un profil de tolérance favorable [245-246]. Par contre, pour les stades plus avancés de la maladie (risque intermédiaire et élevé), la curiethérapie exclusive semble ayant des taux de contrôle biochimique faibles, ce qui pourrait être attribué aux risques d'extension extracapsulaire ou d'atteinte des vésicules séminales [247]. Il a été proposé de combiner la radiothérapie externe avec la curiethérapie, ils avaient de nombreuses études qui ont illustré la faisabilité de cette approche combinée. Ensuite des essais randomisés ont cherché à définir le rôle optimal de cette approche combinée par rapport à la curiethérapie exclusive ou à la radiothérapie externe [248-252].

## **2.2. Techniques de la curiethérapie de la prostate :**

### **2.2.1. La préparation et le positionnement du patient :**

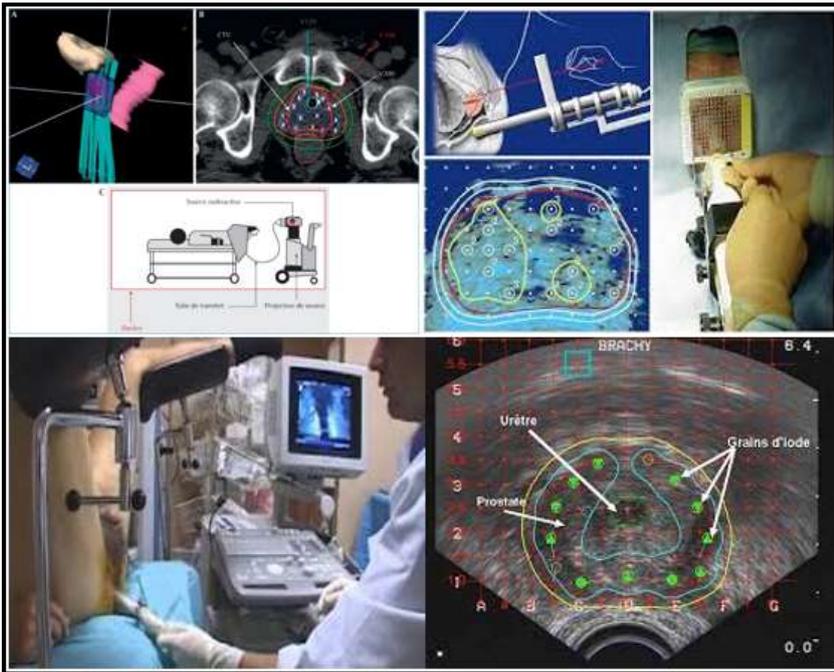
La préparation implique la mise en place d'une sonde urinaire, après une préparation rectale et une antibiothérapie prophylactique limitée au jour de l'intervention, les patients sont positionnés dans la position de lithotomie personnalisée en fonction du volume de la prostate et du risque d'interférence de la voûte pubienne. La procédure est surveillée par une échographie endorectale fixe à la table et/ou au plancher, une stabilisation de la prostate par des aiguilles type Herpain ; afin de minimiser les mouvements de la prostate.

La curiethérapie à haut débit de dose (HDR) peut être réalisée en ambulatoire après l'avis de l'anesthésie et le retrait du cathéter vésical après l'intervention, mais en cas de perforation de la vessie, peut nécessiter un lavage de la vessie à l'aide d'un cathéter à double-flux pendant 24 heures voir 48 heures, afin de gérer les saignements potentiels. À l'inverse, la curiethérapie à faible débit de dose (LDR) est généralement pratiquée lors d'une brève hospitalisation en raison d'une hématurie postopératoire [131].

### **2.2.2. Curiethérapie à faible débit de dose :**

La méthodologie d'utilisation d'implants permanents à grains d'iode a été initialement conçue pour les cancers de la prostate à faible risque. Ensuite, plusieurs groupes de recherche ont présenté des résultats sur la curiethérapie utilisant des implants permanents pour les cancers présentant un pronostic intermédiaire favorable, selon Zumsteg et al. [104], démontrant des niveaux de contrôle biochimique particulièrement élevés [245,253-254].

Une analyse rétrospective complète portant sur 439 patients, dont 362 sujets ayant un score de Gleason de 7 (3+4) et 77 avec un score Gleason de 7 (4 + 3), après un suivi médian de 60 mois, a révélé un taux de contrôle de 95% *versus* 94%, ce qui ne montre aucune variation distincte entre les deux sous-groupes [255].



**Fig.24 :** Technique de la curiethérapie ; de la mise en place à la dosimétrie et le traitement.

Ces résultats prometteurs ont été confirmés par la publication de l'Institut Curie [245,256]. Le MD Anderson Cancer Center a publié les résultats d'une série prospective portant sur 300 cas de cancer à pronostic intermédiaire, après un suivi médian de 5,1 ans. Un taux des rechutes biochimiques de 2,7% à 5 ans. Les probabilités de survie globale à 5 ans et d'absence de progression biochimique étaient respectivement de 94,9% et 92,7%. Le grade de Gleason dominant, qu'il soit 3 ou 4, est apparu comme un marqueur pronostique de la rechute [257].

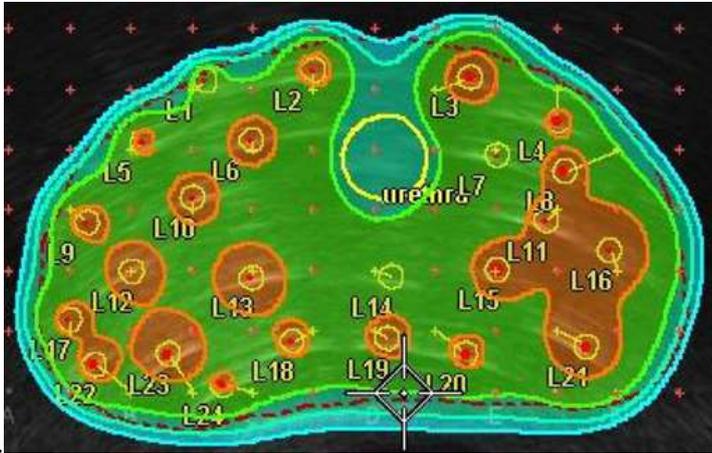
Différents isotopes sont disponibles pour la curiethérapie de la prostate avec des courtes demi-vies, telles que l'iode 125 (59,4 jours), le palladium 103 (17 jours) et le césium 131 (9,7 jours). Cette caractéristique permet d'administrer 90% de la dose prescrite en 58 jours pour le palladium 103 et 33 jours pour le césium-131, contre 204 jours pour l'iode 125. Sur une récente enquête prospective menée par le MD Anderson Cancer Center a évalué la qualité de vie de patients soumis à un traitement avec différents isotopes, la demi vie d'isotopes plus courte ne corrélée pas avec un bon contrôle biochimique. Les personnes traitées au césium-131 ont présenté des niveaux de toxicité plus élevés et ont exprimé une moindre satisfaction à l'égard de leur traitement, malgré l'absence de disparités cliniquement significatives en matière de qualité de vie, en plus, les isotopes de nouvelle génération sont associés à des coûts plus élevés [258].

### 2.2.3. Curiothérapie à haut débit de dose :

Les avantages potentiels de la curiethérapie à haut débit de dose par rapport aux implants permanents découlent de la sensibilité théorique du cancer de la prostate à des doses élevées par fraction, de la capacité de cibler la maladie au-delà de la prostate, de la possibilité d'augmenter les doses intraprostatiques et de la sécurité radiologique accrue pour le personnel et le grand public.

Les schémas thérapeutiques impliquent généralement des fractions, plusieurs fractions étant administrées par le biais d'un seul implant ou de plusieurs implants (jusqu'à trois) [259-260]. L'utilisation de protocoles fractionnés a entraîné des taux particulièrement élevés de contrôle biochimique, même dans les cas de cancers à haut risque.

L'inconvénient de cette approche réside dans la nécessité d'administrer plusieurs fractions par un seul implant, ce qui oblige le patient à conserver le gabarit dans le périnée pendant toute la durée du traitement, peut s'étendre sur plusieurs jours. Le traitement en une seule séance devrait être limité aux essais prospectifs, à l'inverse, l'utilisation d'une curiethérapie exclusive à haut débit utilisant un schéma fractionné représente une alternative validée pour les patients atteints d'un cancer à risque intermédiaire ou élevé [259-260] voir (Fig.n°25).



**Fig.25 :** Coupe axiale d'une dosimétrie d'une curiethérapie de haut débit de dose de la prostate.

### 2.3. Curiothérapie à haut débit de dose par rapport à la curiothérapie à faible débit de dose :

Il n'existe aucune revue de littérature comparant ces deux méthodes, ce qui nécessite des comparaisons indirectes. La curiothérapie à haut débit de dose présente des avantages techniques et dosimétriques sus cités. Une telle approche peut améliorer le contrôle local en tenant compte d'un faible ratio alpha/bêta, même, il semble qu'elle entraîne moins d'effets indésirables tardifs.

Selon l'étude de Hoskin et al. qui a démontré que l'utilisation de techniques à débit de dose élevé dans le groupe expérimental entraînait une sténose urétrale de grade 3 à 4 chez seulement 6% des patients [251]. En revanche, dans l'étude ASCENDE RT, qui a utilisé des techniques à faible débit de dose, un taux de 20% de tels effets indésirables [241]. King et al. ont révélé que la curiothérapie à haut débit permet une distribution des doses plus uniforme avec moins de points chauds dosimétriques que la curiothérapie à faible débit [261]. Plus récemment, Major et al. sont arrivés à des conclusions similaires. Ils soulignaient toutefois que les deux techniques étaient parfaitement acceptables [262]. Skowronek a souligné que chaque technique présentait ses avantages [263].

Le groupe européen de curiothérapie ; European Society for Radiotherapy and Oncology (Gec-ESTRO) a donné dans ses recommandations, la possibilité de délivrer maintenant une dose unique de 12 à 15 Gy, avant ou après une radiothérapie externe de 45 Gy en 25 fractions, ou 46 Gy en 23 fractions [264]. Enfin, le coût de la curiothérapie de haut débit de dose est supérieur à celui de la curiothérapie de bas débit de dose, notamment si un schéma en plusieurs séances est choisi [265].

### 2.4. Curiothérapie guidée par l'IRM :

L'IRM présente un bien meilleur contraste pour les tissus mous dans le pelvis que la TDM ou l'échographie [266]. Elle fait du bilan des formes à haut risque et des formes localisées avant curiothérapie ou préservation chirurgicale des bandelettes vasculo-nerveuses [258], et permet donc la sélection de patients en vue d'une curiothérapie prostatique [267].

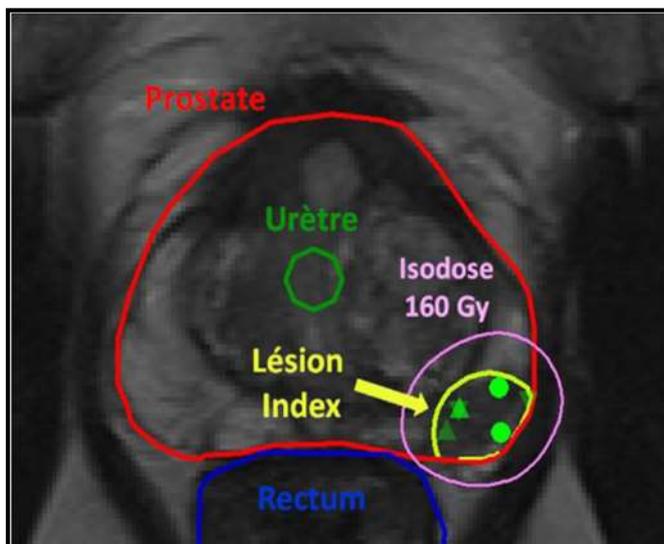
Il est possible de visualiser sur l'IRM des organes sains qui ne seraient pas visibles sur la scanographie, aux premiers rangs desquels le sphincter urinaire externe et les bandelettes vasculo-nerveuses [268]. Les processus de prise en charge intégrant l'IRM et des systèmes robotiques ont été développés pour la curiethérapie, les résultats des différentes expériences sont prometteurs, mais reste chronophage, et non adaptées aux différents centres [269-272]. Le guidage par l'IRM, permet l'escalade de dose en visualisant la tumeur, en utilisant des manchons de surdosage autour des sources. Cela a été confirmé par plusieurs études dosimétriques qui sont en faveur de ces escalades de dose intraprostatiques [273-274].

### 2.5. La curiethérapie comme un traitement focal :

L'approche focale émergente fait partie des choix pour la prise en charge du cancer de la prostate localisée. Un consensus récent, définit le traitement focal comme une thérapie ablative limitée à la zone tumorale dominante. Le développement d'un traitement focal a été facilité par la contribution de l'IRM multiparamétrique [275]. La curiethérapie par son efficacité à long terme et ces caractéristiques garantissent une administration thérapeutique hautement ciblée. De plus leur disponibilité dans la plupart des services permet de les appliquer à une approche thérapeutique focale à un coût supplémentaire minime [276].

Nguyen et al. ont démontré la faisabilité en implantant des grains d'iode 125 dans la zone périphérique de la prostate, sous contrôle d'une IRM de 0,5 T. Ils ont remarqué une réduction de la toxicité sans compromettre les résultats d'efficacité [277].

Dans l'étude de Cosset et al. [278], l'enquête menée sur 21 patients atteints d'un adénocarcinome (cT1c cT2a, score de Gleason  $\leq 7a$  (3+4) et PSA  $\leq 10$  ng/ml, ayant subi une IRM multiparamétrique avant l'intervention de la technique de l'insertion de grains d'iode 125 limités à la zone des biopsies positives (et à la lésion identifiée à l'IRM) avec une « large marge de sécurité ». Cette approche a permis de diminuer le volume traité, les profils de toxicité, les scores de fonction urinaire et les scores de fonction sexuelle semblaient plus favorables que ceux des sujets ayant subi une curiethérapie sur l'ensemble de la glande [279].



**Fig.26 :** Curie thérapie ultra-focale : analyse dosimétrique après une fusion d'image entre l'IRM diagnostique utilisée pour la délimitation (la lésion en jaune et urètre en vert) après l'implantation utilisée pour le repérage des grains d'iode 125 (en vert).

## 2.6. Curiethérapie exclusive ou curiethérapie en complément à la radiothérapie externe :

Une étude randomisée a porté sur 588 patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate à risque intermédiaire faible, avec une dose de 145 Gy (125I) ou 125 Gy (103Pd) dans le groupe de curiethérapie exclusif. Dans l'autre groupe, une radiothérapie de 45 Gy a été associée à un boost de 100 Gy (103Pd) à 110 Gy (125I). Le taux de survie sans progression à 5 ans (critère principal) était comparable dans les deux groupes (85% contre 86%). Cependant, a observé en termes de toxicité urinaire tardive, dans le groupe de l'association d'une radiothérapie externe et d'une curiethérapie (7% contre 3%) présentaient une toxicité urinaire tardive de grade 3. Cette étude confirme les résultats d'études non randomisées précédentes, mais cette approche thérapeutique reste uniquement la curiethérapie exclusive [249].

## 2.7. Curiethérapie et radiothérapie externe contre la radiothérapie externe exclusive :

La comparaison entre ces deux modalités a fait l'objet de trois essais randomisés de phase III.

La plus ancienne, elle a porté sur 104 patients avec un cancer de la prostate allant d'un risque intermédiaire (40%) à un risque élevé (60%), en comparant une radiothérapie de 66 Gy en 33 fractions, à une radiothérapie de 40 Gy en 20 fractions combinée à une curiethérapie de 35 Gy utilisant de l'iridium 192 administré en 48 heures. Après un suivi médian de 8 ans, la combinaison de la curiethérapie a réduit le risque de récurrence biochimique ou clinique de 61% à 29% ( $p = 0,0024$ ). Par contre, la faible dose de radiothérapie (66 Gy), compliquait l'interprétation des résultats par rapport aux doses standard actuelles allant de 76 Gy à 80 Gy [280].

La deuxième étude ; elle a impliqué la randomisation de 226 patients présentaient un cancer à haut risque (54%) en deux groupes : une radiothérapie exclusive (20 séances de 2,75 Gy) et une association de radiothérapie externe (13 séances de 2,75 Gy) avec un complément de dose par curiethérapie (deux séances de 8,5 Gy sur 24 heures) [251]. Sans irradiation ganglionnaire pelvienne, une hormonothérapie d'une durée de 6 mois à 3 ans a été administrée à 76% des participants. Ils ont objectivé des probabilités de survie sans récurrence biochimique à 5, 7 et 10 ans étaient de 75%, 66% et 46%, respectivement. Aucune différence significative en termes de survie globale n'a été observée et les taux de toxicité étaient comparables entre les deux groupes.

La troisième étude, ASCENTE RT, a inclus 398 patients, principalement atteints de cancers de la prostate à haut risque (69%) avec une hormonothérapie d'une durée d'un an, elle a comparé une radiothérapie exclusive délivrant une dose totale de 78 Gy en 39 fractions à une approche combinée de radiothérapie externe (23 séances de 2 Gy) et de curiethérapie à l'iode 125 (115 Gy) [252]. Les probabilités de survie sans récurrence biochimique à 5, 7 et 9 ans étaient de 89%, 86% et 83%, respectivement, avec curiethérapie, *versus* 84%, 75% et 62%, respectivement ( $p < 0,001$ ). Bien que, la survie globale ne différait pas significativement entre les groupes. Mais, la curiethérapie a augmenté les effets secondaires urinaires tardifs de grade 3 à 4.

Tous les essais randomisés confirment une augmentation de la probabilité de survie sans rechute lorsqu'une dose complémentaire en boost par curiethérapie. Jusqu'à présent, aucune recherche n'a révélé davantage en termes de survie globale, et la plupart des essais randomisés ont principalement porté sur les cancers de la prostate à haut risque [131, 251, 280].

## 2.8. Hormonothérapie en association avec la radiothérapie :

L'EORTC 22 991 a démontré l'avantage d'ajouter une hormonothérapie à une radiothérapie externe exclusive, même avec une dose totale élevée (78 Gy) [118].

Dans l'étude ASCENDE RT, le bénéfice d'une combinaison de radiothérapie externe et de curiethérapie était évident, malgré un an d'hormonothérapie [131,281]. Cependant, aucune comparaison, avec un autre groupe sans hormonothérapie n'a été réalisée. Demande et al. [282] ont documenté les résultats obtenus chez 411 patients traités par curiethérapie à haut débit (quatre séances de 5 à 6 Gy) et par radiothérapie externe (36 à 39,9 Gy). 200 patients ont refusé l'HT. Ils n'ont observé aucun avantage en ce qui concerne la probabilité de survie sans récurrence biochimique (83% contre 81%), le contrôle local (97% contre 99%), la survie sans progression métastatique (94% contre 97%) ou la survie spécifique (97% contre 97%).

Martinez et al. Sur 1260 Patients, ils n'ont observé aucun avantage de l'ajout d'HT par rapport à la survie sans récurrence biochimique [283]. Ensuite, Vargas et al. ont démontré qu'un sous-groupe de patients présentant un risque élevé de récurrence pouvait avoir une amélioration des taux de survie sans récurrence métastatique et spécifique grâce à l'ajout d'HT [284]. Galalae et al. Ont mené une étude de 611 patients atteints de cancer haut risque, ayant reçu un traitement hormonal en association à la combinaison radiothérapie et un complément par HDR [285]. Ils ont conclu que l'utilité de l'hormonothérapie n'est pas apparue comme significative en termes de rechute grâce à une analyse multifactorielle. Merrick et al. ont présenté les résultats d'une cohorte de 204 patients cancéreux à haut risque ayant suivi un traitement combiné de RT [286]. Ils suggèrent l'amélioration de la probabilité de survie sans récurrence biochimique grâce à l'HT ; toutefois, aucun avantage par rapport à la survie globale ni spécifique [284].

Stone et Stock ont étudié une cohorte de 1669 patients ayant reçu un traitement combiné. Ils ont révélé une réduction de la probabilité de survie globale chez les patients ayant reçu une hormonothérapie, et elle pourrait en effet avoir des effets délétères pour ce groupe patients [287]. Donc, il est évident que l'hormonothérapie peut augmenter les taux de survie sans récurrence biochimique, spécifique ou métastatique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque. Mais, la nécessité d'un essai randomisé de phase III est justifiée pour élucider le rôle de l'hormonothérapie en association avec la radiothérapie externe et la curiethérapie, en particulier pour les cancers à risque intermédiaire et à risque élevé [288].

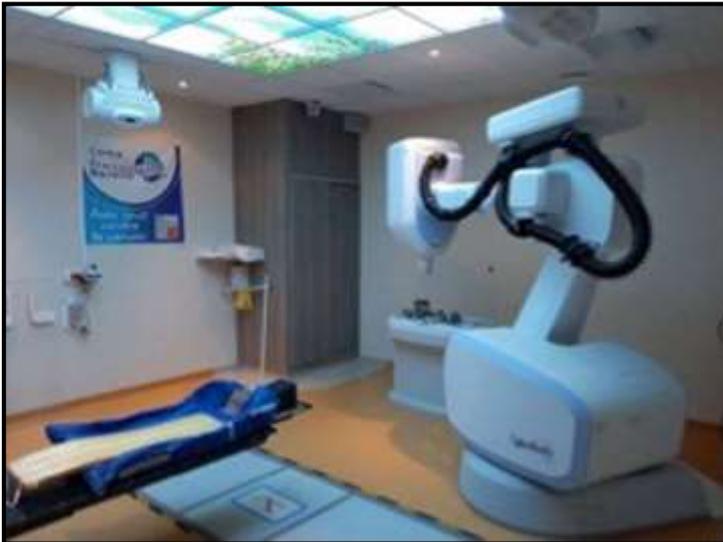
### **3. Radiothérapie stéréotaxique :**

Selon l'American Society for Therapeutic Radiology And Oncology (ASTRO), la radiothérapie stéréotaxique est une méthode de radiothérapie externe qui permet de délivrer de fortes doses à une cible à l'intérieur ou à l'extérieur du crâne en une seule fraction ou en nombre de fractions, en utilisant ce plan de traitement, il est possible de donner une dose élevée à la cible, avec un gradient de dose significatif en périphérie aux organes à risque.

Il existe des dispositifs spécialement conçus pour la stéréotaxie, tels que le Cyberknife qui est constitué d'un accélérateur linéaire miniaturisé fixé sur un bras robotisé [289]. De nombreux autres accélérateurs, selon les constructeurs ; sont employés pour des irradiations classiques et sont munis de collimateurs micro-multilames qui leur permettent d'irradier en conditions stéréotaxiques.

Pour telle technique, afin d'assurer un contrôle du positionnement de la cible avant et idéalement pendant la séance, en raison des fortes doses de rayonnement et des gradients de doses, dans le but de garantir une précision maximale lors de la délivrance du traitement. Les appareils d'imagerie embarqués tels que des systèmes d'imagerie (kV, 2D, de la tomographie 3D ; CBCT) ou de l'IRM sont intégrés aux accélérateurs utilisés pour la stéréotaxie. Enfin, les équipements les plus performants

offrent la possibilité de suivre les cibles mobiles, ce qui permet de compenser leurs déplacements pendant la diffusion des faisceaux d'irradiation [289].



**Fig.27 :** Accélérateur linéaire miniaturisé sur bras robotisé : Cyberknife.

### **3.1. Avantages de la radiothérapie stéréotaxique :**

La diminution du temps de traitement des patients, il est possible de réduire l'utilisation des machines, de réduire le délai avant la mise en place du traitement, et d'obtenir un avantage financier. En plus, a eu l'objet de nombreuses publications, dont les résultats semblent indiquer qu'elle n'est pas inférieure à la radiothérapie conventionnelle.

Elle peut également améliorer la qualité de vie des patients en réduisant l'étendue du traitement, les coûts des traitements et en optimisant les capacités de traitement [290-291].

Enfin, elle a été recommandée par les sociétés scientifiques, mais le manque de recul des séries publiées devrait inciter à faire preuve de prudence. L'étude TEMPOS, ouverte en 2020, fournira des données précieuses en randomisant les patients atteints de cancer de risque faible ou intermédiaire/favorable entre la radiothérapie stéréotaxique et la curiethérapie exclusive [292].

### **3.2. Résultats de la radiothérapie stéréotaxique dans le cancer localisé de la prostate :**

Elle a été reconnue comme l'un des traitements efficaces pour les cancers de prostate localisés, avec une efficacité satisfaisante et une toxicité modérée. Malgré de nombreuses études cliniques, prospectives et rétrospectives publiées, les différentes techniques de traitement n'ont jamais été directement comparées [290-291].

Sur le plan radiobiologique, une méta-analyse de quatre études a examiné le rapport alpha/bêta dans le contexte clinique du cancer de la prostate, les conclusions présentent toujours des valeurs basses, allant de 1,12 à 1,55 [293-294]. Donc les résultats cliniques suggèrent que l'hypofractionnement présente un intérêt radiobiologique dans cette maladie [290]. En 1991, la première étude sur l'hypofractionnement extrême portait sur 232 patients qui ont été traités avec une dose de 36 Gy par fraction de 6 Gy par radiothérapie bidimensionnelle [295].

Dans années 2000, de nombreuses études prospectives non randomisées ont examiné la tolérance et l'efficacité de l'hypofractionnement extrême dans le traitement du cancer localisé de la prostate. L'analyse a montré que la dose varie de 32 à 38 Gy pendant quatre séances et de 33,5 à 50 Gy durant cinq séances. Ils ont utilisé un schéma de 36,25 Gy durant cinq séances avec une dose de 7,25 Gy

(EQD23 = 74,3 Gy).et ils ont rapporté des fractionnements encore plus élevés à 40 Gy en trois séances ou 19, voire 24 Gy en une seule séance, ce qui confirme leur tolérance [296-297]. En dépit de ces disparités, les résultats carcinologiques sont similaires et remarquables, peu importe l'accélérateur utilisé (Cyberknife ou accélérateur linéaire) [290].

- Selon la revue systématique de la littérature dans le cadre de projet HyTEC (Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic), a révélé un taux de survie sans récurrence biochimique de 90 à 100% à 2 ans pour les patients de risque faible et intermédiaire, ainsi que de 94 à 100% à 5 ans [287].

- Dans autre revue systématique, les patients de risque faible et ceux de risque intermédiaire ont une probabilité de survie sans récurrence biochimique de 98,3% et 95,7% à deux ans, et 96,7% et 92,1% à cinq ans [299].

- Une troisième revue de la littérature a conclu que les essais avec un recul médian de plus de 5 ans ont révélé un taux de survie sans récurrence biochimique à sept ans de 87%, et 74% pour les patients atteints de cancer de risque faible, intermédiaire [300]. Pour les patients atteints de cancer de risque élevé, le très faible nombre d'essais réalisés suscite des inquiétudes quant à un biais de sélection et empêche d'être exhaustif, la série ayant le plus de recul (7 ans) ne comptait que 36 patients et présentait une probabilité de survie sans récurrence biochimique de 68,6% à 5 ans [301].

- L'essai de phase III de non-infériorité (HYPO-RT-PC), Ultra-hypofractionated *versus* conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer [302], dans lequel 1180 patients atteints d'un cancer localisé de la prostate ont été randomisés. Entre un hypofractionnement extrême (42,7 Gy en sept séances de 6,1 Gy délivrées un jour sur deux) et un fractionnement conventionnel (78 Gy en 39 séances de 2 Gy quotidienne), par une irradiation était limitée à la prostate seulement et pas d'administration de l'hormonothérapie. Avec un recul médian de 5 ans, le taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans était de 84% dans les deux bras et l'essai a conclu à la non-infériorité de l'hypofractionnement.

L'essai HEAT (Hypofractionation Via Extended *Versus* Accelerated Therapy), et l'essai NCT01794403, l'ensemble de ces essais comparent les résultats à ceux de la curiethérapie exclusive pour les tumeurs de risque faible ou intermédiaire/favorable [303]. La curiethérapie qui a fait la preuve de son efficacité au très long cours avec une SSRb évaluée à 85-96% et 71-91% à 10-15 ans pour les tumeurs de risque faible et intermédiaire/favorable, respectivement [304-313].

Une méta-analyse de W. Jackson et al. En 2019, portait sur 38 études prospectives soit plus de 6000 patients, 92%, 78%, 38%, des études incluent les patients de groupe bas, intermédiaire et haut risque respectivement. Les objectifs étaient la survie sans récurrence biologique, le profil de toxicités et la qualité de vie à un an. Après un recul médian du 39 mois, les taux de SSRb à cinq ans et à sept ans respectivement de 95,3% et de 93,7%. La toxicité génito-urinaire et gastro intestinale de plus de grade 3 était de 2% et 1,1%. Donc la radiothérapie stéréotaxique augmente le contrôle local ( $p=0,018$ ), par contre, augmente la toxicité grade 3 ( $p= 0,014$ ) [299].

**Tableau n° 9 :** Principaux essais prospectifs non randomisés ( $n \geq 40$ ) ayant évalué les résultats carcinologiques de la radiothérapie stéréotaxique appliquée au traitement du cancer localisé de la prostate [290].

Auteurs	n	Risque NCCN (%)			Gy/fx	HT (%)	Suivi (ans)	SSRb (%)	
		Faible	Interm	Élevé				2-3 ans	5 ans
Hannan et al., 2016	91	36	64	0	45-50/5	17	4,5	100	98,6
D'Agostino et al. 2016	90	59	41	0	35/5	13	2,3	97,8	
Rucinska et al., 2016	68	10	90	0	33,5/5	77	2,0	100	
Katz et al., 2016	515	63	30	7	35-36,25/5	14	7,0	98,0 <sup>a</sup> 72,0 <sup>b</sup>	94,7 <sup>a</sup> 68,6 <sup>b</sup>
Dixit et al., 2017	45	24	62	13	36,25/5	16	1,5	100	
Miszcyk et al., 2017	400	53	47	0	36,25/5	58	1,3	99,5	
Koskela et al., 2017	218	22	27	51	35-36/5	65	1,9	97,0 <sup>a</sup> 92,8 <sup>b</sup>	
Jackson et al., 2018	66	49	51	0	37/5	0	3,0	100	
Alayed et al., 2018	84	100	0	0	35/5	1	9,6	100	97,5
	30	60	40	0	40/50	0	6,9	100	96,7
Meier et al., 2018	309	172	137	0	40/5	0	5,1		97,1

Pour les études avec un nombre significatif ( $n \geq 30$ ) de patients de risque élevé, les résultats sont présentés séparément pour les patients de risque faible/intermédiaire a et ceux de risque élevé b. Gy = dose de prescription en Gray, fx = nombre de fractions, SSRb = survie sans récurrence biologique, HT = blocage androgénique. NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

### 3.3. Radiothérapie stéréotaxique et hormonothérapie :

Alors que l'effet radiobiologique potentiel d'une combinaison de radiothérapie hypo-fractionnée et d'un traitement androgéno suppresseur n'a pas encore été étudié avec des doses par fraction de plus de 3 Gy. Il est recommandé de continuer à prescrire des traitements hormonaux pour les tumeurs de risque intermédiaire défavorable ou à haut risque. À partir de huit séries prospectives qui ont été regroupées au sein du consortium SHARP (Stereotactic Body Radiotherapy for High-Risk Localized Carcinoma of the Prostate) [314], l'analyse sur les 344 patients atteints de cancer de risque élevé, 72% des patients ont reçu une hormonothérapie, a montré que la probabilité de survie sans récurrence biochimique à 4 ans a été estimée à 81,7%. Finalement, la prescription d'un traitement hormonal a été très variable, il est difficile de déterminer si les tumeurs auraient dû en profiter en cas d'irradiation normofractionnée [290].

### 3.4. Tolérance de la radiothérapie stéréotaxique :

Les résultats de l'essai PACE B [315] permettent d'évaluer la toxicité aiguë de l'hypofractionnement extrême. Cette étude vise à évaluer la probabilité de survie sans récurrence biochimique. 874 patients atteints de cancer de risque faible ou intermédiaire/favorable ont été randomisés entre une RT normofractionnée (78 Gy en 39 séances) ou une RT hypofractionnée modérée (62 Gy en 20 séances) ou une RT hypofractionnée extrême (36,25 Gy en cinq séances). Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne le taux de toxicité aiguë de grade RTOG de 2. Par contre, la RT stéréotaxique entraînait une augmentation significative de la toxicité aiguë digestive de grade 2 ou plus (8% par rapport à 16%), en particulier pour les diarrhées et les rectites.

Les données concernant la qualité de vie des patients de l'essai HYPO-RT-PC [316]. Après la radiothérapie, les résultats de la qualité de vie urinaire et digestive étaient nettement plus préoccupants dans le bras hypofractionné. Cependant, ces changements demeuraient modérés puis disparaissaient au fil du temps.

### 3.5. Axes de développement de la radiothérapie stéréotaxique :

➤ Élargir son application dans la prise en charge des cancers de risque intermédiaire /défavorable et de risque élevé.

➤ Une autre approche repose sur l'intensification thérapeutique par un approche combinée d'une irradiation en hypofractionnement extrême a une curiethérapie. Selon un essai polonais (HYPOPROST) en 2020, 208 patients inclus. Les patients atteints de cancer de risque élevé ont été randomisés entre une RT normofractionnée (76 Gy en 33 séances) et une RT normofractionnée (46 Gy en 23 séances) suivi d'un complément par RT stéréotaxique (15 Gy en deux séances), après un recul médian de 60 mois, le taux de la survie (SSRb) à cinq ans était 82,9% *versus* 78,2% ( $p=0,33$ ), la tolérance était acceptable, ce qui pousse à d'autres études prospectives [317].

➤ La délivrance d'un traitement stéréotaxique en utilisant la technique SIB pour intensifier la dose délivrée dans la lésion index visible en IRM.

Le concept d'augmentation focale de dose (focal boost) tel qu'il a été étudié dans l'essai HYPO-FLAME (Hypofractionated Focal Lesion Ablative Microboost in prostatE) que le traitement partiel de la glande plutôt que sa totalité a montré une différence significative en termes de la survie (SSRb) ( $p=0,001$ ) [318]. Une méta-analyse récente semble conforter ce choix, la RT stéréotaxique de la totalité de la glande ne semblant pas améliorer la probabilité de survie sans récurrence biochimique ni celle de contrôle local [319].

➤ Enfin, l'application d'un espaceur rectal dont on sait qu'il diminue la dose délivrée à cet organe pourrait trouver son indication préférentielle en situation de ré-irradiation [320], l'étude de Hamstra et al en 2017, sur 222 patients, avec espaceur rectal, la toxicité rectale était à trois grades supérieurs à 2 (5,7% vs 0%), des études ultérieures seront nécessaires [321].

➤ La ré-irradiation après une radiothérapie exclusive, une voie très développée, Schroder et al., en 2024, sur une méta-analyse concernant 14 publications entre 2020 et 2023, ont montré la faisabilité de la ré-irradiation par une SBRT, une tolérance acceptable, cependant d'autres données des études seront justifiées [322].

**Tableau n° 10** : Les études de la radiothérapie stéréotaxique prostatique (N > 100 avec un suivi médian de 3 ans).

Auteur	Type d'études	Nombres	Groupes de risque	Dose /dose par fraction	Suivi médian (mois)	Hormono-thérapie	Contrôle biochimique	Toxicités GU +2	Toxicités GI +2
<b>King [261]</b>	Prospective	1100	RF RI RD	35-40 Gy/5	36	14%	95% 84% 81%	NR	NR
<b>Kishan [300]</b>	Prospective	2142	RF RI RD	33,5-40 Gy/4-5	83	5,4%	95.5% 91.4% 85.1%	4,2%	11,7%
<b>Jackson [299]</b>	Méta analyse	6116	RF RI RD	5-10 Gy/4-9	39	15%	95,3%	1% (G3)	2% (G3)
<b>Widmark [302]</b>	Phase III	589	RF RI RD	42,7Gy/7	60		4%	6%	13%
<b>Meier [313]</b>	Prospective	299	RF RI RD	40 / 5	61		97,1%	2%	13,3%
<b>Musunuru [323]</b>	Prospective	114	RF RI	35/5 40/5	74 36	NR	98.2% 100%	1 pt (G3 à 35Gy)	0%
<b>Katz [296]</b>	Prospective	515	RF RI RD	35-36.25/5	54	14%	97% 92% 70%	4%	9%

*RF : Risque Favorable ; RI : Risque Intermédiaire ; RD : Risque Défavorable ; NR : Non Reporté G : Grade ; GU : Génito-Urinaire ; GI : Gastro-Intestinale*

### 3.6. Technique d'irradiation : selon Recorad 2022. [125]

**L'irradiation SBRT de la prostate (de novo) :** Le schéma thérapeutique le plus étudié dans la littérature consiste à administrer une dose totale de 36,25 Gy à la prostate en cinq séances de 7,25 Gy chacune, sur une ou deux semaines. C'est celle qui est en accord avec l'étude britannique PACE [315]. En ce qui concerne l'étude française TEMPOS/Gétug P14.

#### 3.6.1. Installation de marqueurs à l'intérieur de la prostate :

Il est nécessaire d'implanter trois ou quatre marqueurs comme repère dans la prostate, à une distance maximale et dans des plans différents. Il est nécessaire que le délai entre la mise en place des marqueurs et la planification du scanner soit d'au moins une semaine [238]. L'utilisation d'un gel ou d'un ballon biodégradable placé entre la paroi rectale antérieure et la prostate vise à diminuer la dose rectale, réduisant ainsi la toxicité rectale [210].

#### 3.6.2. Positionnement et acquisition des données :

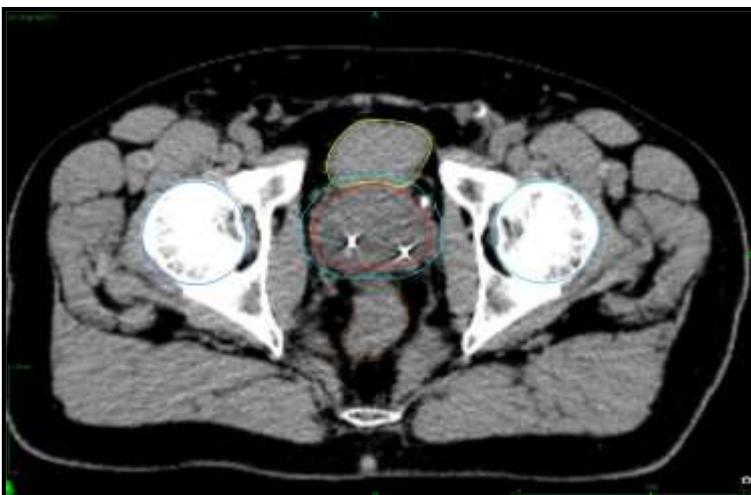
Le patient est placé en position de décubitus dorsale, les bras posés sur la poitrine ou le long du corps, en immobilisation appropriée, les coupes sériées de 1 mm chacune sont effectuées, depuis L5 jusqu'aux petits trochanters (au moins 15 cm de chaque côté de la prostate). Il est recommandé d'injecter un produit de contraste afin de personnaliser davantage la base de la prostate et d'effectuer une IRM après avoir placé des marqueurs radio opaques, à condition qu'ils soient également visibles en IRM, afin de permettre un recalage rigide entre le scanner et l'IRM.

Le patient doit vider la vessie entre une heure et demi et deux heures avant les séances de scanner et de radiothérapie, puis boire un grand verre d'eau et ne plus uriner et avec un rectum vide, et si nécessaire, un laxatif et un lavement peuvent être recommandés.

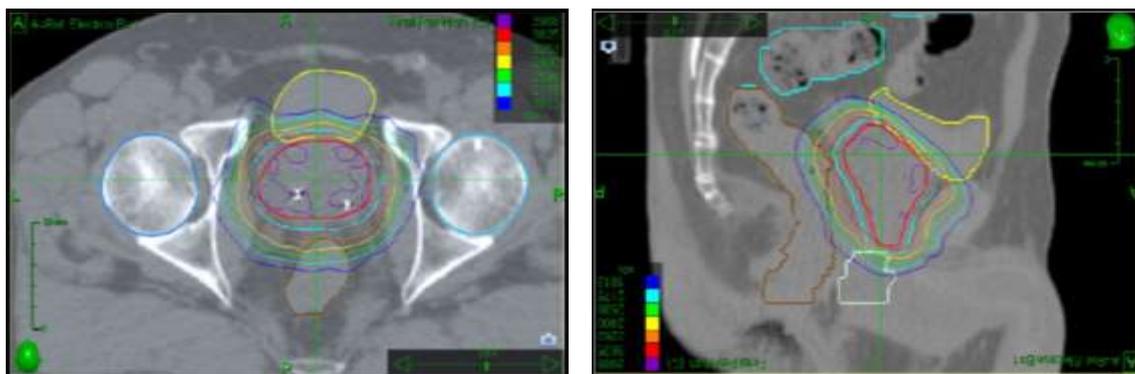
#### 3.6.3. Définition des volumes cibles et les organes à risque :

Le contournage doit se faire sur les séquences T2 d'une IRM multiparamétrique :

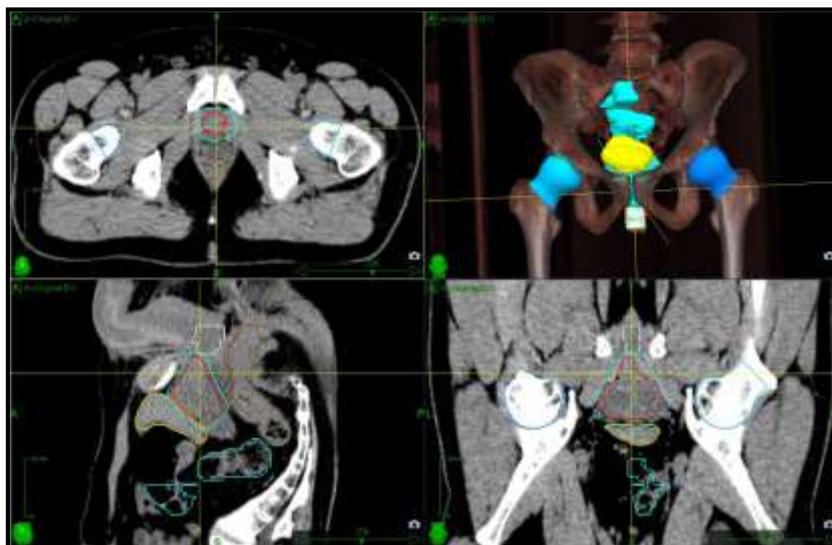
- Le volume cible clinique (CTV) varie en fonction du groupe de risque : il s'agit de la prostate seule en cas des tumeurs à faible risque et à la prostate et la base des vésicules séminales (1 à 2 cm), pour les tumeurs à risque intermédiaire favorable.
- Le volume cible planifié(PTV) : il s'agit de volume clinique cible (CTV) plus (4 à 5 mm) dans toutes les directions spatiales, à l'exception de 3 mm dans la direction postérieure.
- Les organes à risque comprennent : le rectum, le canal anal et la vessie (organe en totalité), les têtes fémorales, le bulbe du pénis, l'intestin grêle, le côlon sigmoïde, les testicules et l'urètre.



**Fig.28 :** Coupe transversale d'un cas de cancer de la prostate avec des marqueurs intraprostatiques.



**Fig.29** : Analyse dosimétrique et iso doses de la distribution des doses aux volumes cibles.



**Fig.30** : Définition des volumes cibles et des organes à risque et leurs présentations 3D.

#### 3.6.4. Prescription de la dose et les contraintes de dose aux organes à risque :

Il est nécessaire de donner la dose recommandée (36,25 Gy) au moins 95% du PTV :

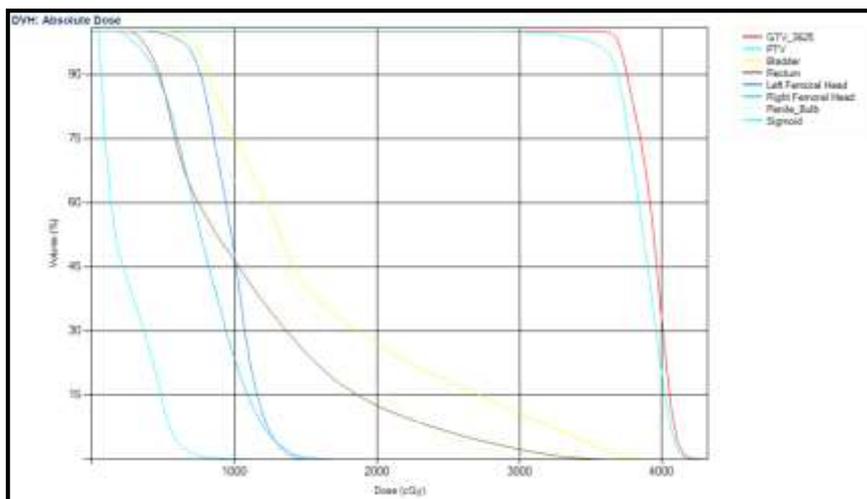
Lorsqu'on utilise le Cyber Knife : ajuster la dose recommandée à l'iso dose de 75 à 85%.

Lors de la radiothérapie stéréotaxique avec accélérateur linéaire, il est recommandé de suivre les recommandations du rapport ICRU 83 en utilisant des faisceaux d'énergie inférieurs à 10 MV, qu'ils soient coplanaires ou non, et comprenant un ou deux arcs.

Selon la conférence de consensus britannique, les contraintes de dose dans les tissus/organes normaux à risque sont celles établies par l'étude PACE [315]. **Voir Tableau n° 11.**

**Tableau n° 11** : Contraintes de dose dans les organes à risque en cas d'hypofractionnement sévère dans le cadre d'une première irradiation (36,25 Gy en cinq fractions).

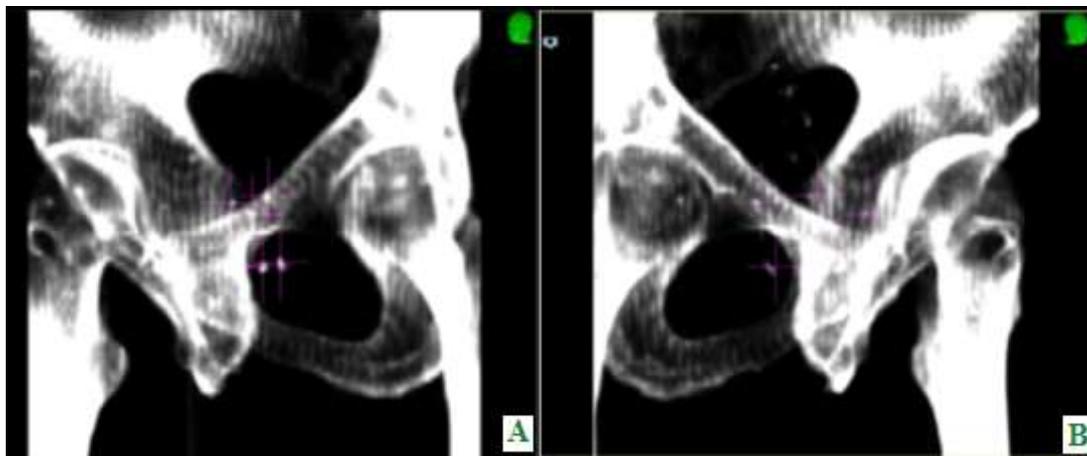
Organes à risque	Contraintes (dose/volume)	
	Paramètre	Valeur
Rectum (au total)	D50%	< 18,1 Gy (ne pas couper la paroi postérieure)
	D20%	< 29 Gy
	D1cm3	< 36 Gy
Vessie (au total)	D40%	< 18,1 Gy
	V37 Gy	< 10 cm <sup>3</sup> (obligatoire) et < 5cm <sup>3</sup> (si possible)
	D5%	< 14,5 Gy
Têtes fémorales	D50%	< 29,5 Gy
Bulbe du pénis	D5cm3	< 18,1 Gy
Anses digestives	D1cm3	< 30 Gy



**Fig.31** : Représentation dose volume (HDV) de la distribution de la dose au volume cible et aux organes à risque.

### 3.6.5. Contrôle de positionnement :

Le Cyber Knife offre la possibilité d'ajuster la fréquence des surveillances prostatiques jusqu'à un intervalle de 15 secondes grâce au système InTempoTM. L'utilisation du système ExacTrac, qui comprend des transpondeurs électromagnétiques ou une échographie trans périnéale, en collaboration avec un accélérateur linéaire, permet également de repérer la prostate pendant la séance d'irradiation. Enfin, Il est possible de suggérer l'emploi d'un gel ou d'un petit ballon biodégradable entre la paroi antérieure du rectum et la prostate pour réduire la dose rectale et donc la toxicité rectale [210].



**Fig.32** : Images DRR de positionnement et les marqueurs intra prostatiques.

## 4. Place de la radiothérapie dans le cancer de la prostate oligo-métastatique :

### 4.1. Définition du cancer de la prostate oligo-métastatique :

Ce sont les cancers les plus étudiés ces dernières années, cependant, peu d'études prospectives ayant évalué la radiothérapie. Il représente un stade intermédiaire entre le stade localisé dont le pronostic est favorable et la maladie disséminée. Il se caractérise par un nombre limité de métastases entre (3 à 5) sites. Malgré son impact clinique important, sa définition reste non consensuelle. La TEP Choline ou PSMA permettent de diagnostiquer plus fréquemment ce stade et sa définition pourra encore évoluer. Cependant, le traitement optimal reste controversé en raison du manque d'études prospectives solides. La prise en charge combine actuellement trois approches : le traitement

de la tumeur primitive, le traitement des métastases, et l'hormonothérapie, cette dernière demeurant fondamentale malgré des incertitudes sur sa durée et son moment optimal. [324,325].

#### **4.2. Traitement de la lésion primitive :**

La prise en charge de la lésion primitive repose sur plusieurs principes, elle permettrait de diminuer la charge tumorale et rendre la maladie plus sensible aux thérapies systémiques, à atténuer les symptômes liés à l'invasion locale, et à améliorer la qualité de vie des patients. La RT prostatique, combinée à l'HT, s'est révélée bénéfique uniquement chez les patients à faible volume métastatique selon l'étude STAMPEDE [326], avec une amélioration de la survie globale et sans récurrence. Suite à ces résultats, le CC-AFU [115] recommande cette approche pour ce groupe de patients. Toutefois, les autres études n'ont pas démontré d'avantages dans les populations métastatiques non sélectionnées [327-329]. De larges études rétrospectives ont montré l'intérêt du contrôle local de la maladie par chirurgie comme par radiothérapie, les patients en bénéficiant le plus étant les patients les plus jeunes (< 70 ans), ayant le plus faible PSA (< 20 ng/ml) [330,331].

#### **4.3. Traitement des sites métastatiques :**

Le cancer de la prostate métastatique repose principalement sur les thérapies systémiques. Les traitements locaux (radiothérapie ou chirurgie) montrent des résultats prometteurs avec 50% de rémission sur 1-3 ans [332,333]. Cependant, le peu d'études empêche d'établir des recommandations formelles. Une approche combinant chirurgie et radiothérapie pourrait améliorer la survie sans récurrence à 5 ans [334].

#### **4.4. Radiothérapie de la lésion primitive :**

L'irradiation du cancer primitif prostatique chez les patients atteints de métastases en randomisant un bras de radiothérapie prostatique a été évaluée par deux essais prospectifs :

L'étude STAMPEDE ; (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer Evaluation of Drug Efficacy) [326] est une étude randomisée de phase III ayant inclus 2061 patients entre 2013 et 2016. Ils ont été randomisés entre un traitement par suppression androgénique avec ou sans RT.

La RT prostatique était délivrée selon deux schémas, 55 Gy en 20 fractions sur quatre semaines ou 36 Gy en six fractions étalées sur six semaines, après un suivi médian 37 mois ; 54% des patients étaient atteints d'une forte charge métastatique. Elle n'a pas retrouvé d'amélioration du taux de survie globale sur l'ensemble de la population. Par contre, une amélioration de 4 mois du délai sans récurrence dans le groupe RT. Une analyse en sous-groupe chez les patients atteints d'une faible charge métastatique (40 % de la population) retrouvait une différence significative avec une amélioration de la probabilité de survie globale de 8% à 3 ans : 73% contre 81%.

L'étude HORRAD [327]; est une étude randomisée de phase III. Ils ont inclus 432 patients de 2004 à 2014. Deux schémas de radiothérapie : 70 Gy en 35 fractions ou 57/76 Gy en 19 fractions. 70 % des patients étaient atteints de plus de cinq métastases. Avec un suivi médian de 47 mois, cette étude n'a également pas retrouvé d'amélioration significative de la survie globale. Cependant, une amélioration de 3 mois du délai sans augmentation du PSA, l'analyse en sous-groupe, il n'était retrouvé aucun bénéfice de la radiothérapie chez les patients atteints de cinq métastases.

L'étude STOPCAP : (Systemic Treatment Options for Prostate Cancer) [335], en 2019 qui regroupait les études STAMPEDE et HORRAD. L'analyse confirme une amélioration de la probabilité de survie de 7% à 3 ans chez les patients atteints d'au plus quatre métastases. Une autre analyse de l'étude STAMPEDE a évalué l'impact du nombre précis de métastases [336]. Elle a montré un gain en survie

globale à 3 ans. Il était de 8,5%, 6,2% et 5,8% respectivement chez les patients atteints d'une, deux ou trois métastases osseuses, mais il n'était pas significatif chez les patients atteints de quatre métastases osseuses ou plus, ou des métastases viscérales.

L'étude PEACE-1, a été menée avec comme objectif principal l'évaluation de l'efficacité d'un traitement standard (déprivation androgénique et le docétaxel, avec ou sans radiothérapie locale, avec ou sans acétate d'abiraterone et prednisone. Les résultats montrent que la radiothérapie n'a pas d'avantage en termes de survie globale dans ce sous-groupe de patients (6,9 ans sans RT contre 7,5 ans avec RT). Il convient de noter que les résultats les plus favorables en termes de survie sans progression et de la survie globale ont été observés chez les patients recevant SOC + AAP + RT, même si les différences sont statistiquement non significatives [337].

#### **4.5. Radiothérapie des sites métastatiques :**

Les principales options thérapeutiques utilisées dans le cancer de la prostate sont la radiothérapie principalement pour les métastases viscérales et osseuses, et le curage ganglionnaire chirurgical pour les métastases ganglionnaires [338-339].

Muacevic et al. ont rapporté une série de 40 patients présentant 1 à 2 métastases osseuses traitées par RT associée ou non à l'HT, le taux de contrôle des métastases était de 95,5% à 2 ans [340].

Shick et al. ont réalisé un traitement local des métastases par RT chez 50 patients avec des lésions secondaires osseuses ou pulmonaires. La survie sans récurrence biochimique à 3 ans était de 54%, la survie sans métastases était de 60 % et la survie globale était de 92 % [341].

Berkovic et al. ont traité des patients présentant de 1 à 3 métastases osseuses ou ganglionnaires par SBRT [342]. Le contrôle local à 2 ans des lésions secondaires était de 100%. La survie à 2 ans sans nouvelle métastase était de 42%.

Ost et al. dans leur revue systématique, regroupant 450 patients, ont rapporté une survie sans progression à 1-3 ans de 51 %, la plupart des patients recevant une HT dont la durée n'était pas mentionnée [343].

L'essai phase II Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment Of Oligo metastatic Cancers (SABR-COMET), inclut 99 patients entre traitement systémique seul ou associé à une SBRT [344]. Les patients devaient être atteints d'une à cinq lésions, diagnostiquées par imagerie classique ou TEP. Seize patients présentaient un cancer prostatique avec un schéma de 35 Gy en cinq fractions, 60 Gy en huit fractions et 54 Gy en trois fractions. Avec un suivi médian de 51 mois, la probabilité de survie globale était de 17,7% *versus* 42,3%.

L'essai randomisé prospectif Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligo-Metastatic Prostate cancer recurrence (STOMP), comparant chez des patients en récurrence oligo-métastatique, l'impact d'une SBRT des métastases ou une simple surveillance de celles-ci. Les auteurs ont ainsi rapporté une survie sans traitement androgénique était augmentée dans le bras SBRT à 21 mois *versus* 13 mois dans le groupe surveillance [345].

Dans l'essai Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligo-metastatic Prostate Cancer (ORIOLE), ils ont randomisé 54 patients atteints de moins de trois lésions d'un cancer de la prostate entre radiothérapie stéréotaxique des oligo-métastases et surveillance [346]. Les doses de radiothérapies étaient de 19 à 48 Gy en trois à cinq fractions. Après un suivi médian de 18 mois ; la survie sans progression médiane n'était pas atteinte dans le bras radiothérapie stéréotaxique et de 5,8 mois dans le bras surveillance.

## CHAPITRE III : PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE HYPOFRACTIONNÉE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ.

### **1. Principe de l'hypofractionnement :**

Le concept d'hypofractionnement dans le contexte du cancer localisé de la prostate est un sujet d'intérêt remarquable dans le domaine de la radiothérapie. Les premières applications du traitement par des rayonnements ionisants impliquent une seule séance d'irradiation, les observations faites par Coutard et Regaud, indiquant que la division d'une dose de rayonnement en fractions plus petites pouvait améliorer la tolérance tout en maintenant l'efficacité dans les tissus cibles. Après plusieurs tâtonnements des doses du traitement des cancers, ils ont conclu que des doses quotidiennes de 1,8 à 2 Gy pendant 5 sur 7 jours, constituant le schéma thérapeutique de référence, c'est le fractionnement classique d'un traitement par radiothérapie.

L'hypofractionnement consiste à administrer des doses par nombre réduit des fractions, mais plus forte dose par fraction, dépassant généralement 2 Gy, c'est le principe de l'hypo-fractionnement [347]. Qui vise à codifier le traitement par radiothérapie en réduisant le nombre de séances et en augmentant la dose par séance, en profitant potentiellement sur les caractéristiques radiobiologiques du cancer de la prostate, en prenant en compte le rapport alpha/bêta ( $\alpha/\beta$ ) du cancer de la prostate qui est faible entre 1,2 et 1,5 Gy. Cette approche pourrait offrir une efficacité radiobiologique équivalente ou supérieure à celle des traitements standard, au bénéfice des patients en raccourcissant la durée du traitement et en augmentant le nombre des patients par machine donc une amélioration à l'accès au soin et en améliorant la qualité des soins par un bon contrôle tumoral et bonne tolérance [348].

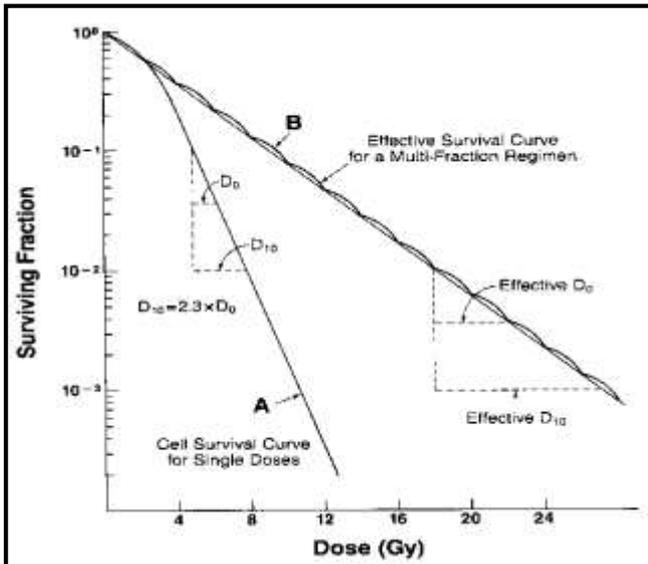
### **2. Notions générales de la radiobiologie :**

Le domaine de la radiobiologie englobe les mécanismes complexes de réparation de l'ADN après irradiation, aboutissant à la mort cellulaire clonogénique au fil du temps sur des tissus tumoraux et des tissus sains sous l'effet de plusieurs facteurs, bien sûr en franchissant les mécanismes de réparation de l'ADN, dans le cas de la radiothérapie hypo-fractionnée, les preuves (cliniques et précliniques) suggèrent l'implication de processus biologiques supplémentaires au-delà de la réparation de l'ADN. En particulier, des fortes doses supérieures à 10 Gy par fraction peuvent déclencher une apoptose rapide des cellules endothéliales en quelques heures, entraînant des lésions tissulaires étendues. De plus, des études précliniques suggèrent que les doses de fraction élevées pourraient stimuler les réponses immunologiques par rapport aux doses conventionnelles, d'où le concept d'une « nouvelle radiobiologie » distincte pour la radiothérapie à forte dose [348-350].

### **3. Modélisation radiobiologique de l'hypofractionnement :**

La modélisation radiobiologique de l'hypofractionnement est basée sur l'analyse de données cliniques qui mettent en corrélation la dose avec un effet anti-tumoral ou un effet toxique, cette modélisation est réalisée grâce à une équation exponentielle qui englobe des composantes linéaires, alpha ( $\alpha$ ) et quadratiques bêta ( $\beta$ ) [348-351]. Elle prédit la sensibilité au fractionnement au niveau tissulaire, en tenant compte des caractéristiques spécifiques des tissus sains ou tumoraux en réponse à la dose par fraction. Ces modèles ont été conçus à partir des données in vitro des courbes de survie cellulaire, l'un des modèles les plus largement acceptés et couramment utilisés en radiothérapie pour les équivalences de dose en cas de changement de fractionnement; est le modèle linéaire quadratique (LQ) qui était élaboré depuis les années 1970. Il est exprimé comme suit :  $(S) = \exp(-\alpha d - \beta d^2)$  [352]. [*d est la dose délivrée,  $\alpha$  est la capacité de réparation des dommages à l'ADN et  $\beta$  la sensibilité aux lésions sublétales du modèle cellulaire*].

En appliquant cette équation à un type de cellule spécifique, il devient possible de déterminer un rapport ( $\alpha/\beta$ ) qui signifie inversement proportionnel, la sensibilité du tissu au fractionnement [353].



**Fig.33** : Représentation graphique du modèle linéaire quadratique et de l'effet du fractionnement de dose [348].

### 3.1. Rapport $\alpha/\beta$ :

Ce rapport désigne la dose, mesurée en Grays (Gy), à laquelle les mortalités sont attribuées de manière égale à des dommages directement mortels (létaux) et à l'accumulation de dommages sublétaux. Cette valeur de dose fournit une indication précise de la sensibilité à la variation de dose par fraction, ainsi qu'un rapport ( $\alpha/\beta$ ) élevé, compris entre 10 et 20 Gy, indique une faible sensibilité à la dose par fraction, généralement observée dans les tissus sains qui déclenchent des réactions précoces et classiques dans la plupart des tumeurs malignes. À l'inverse, un faible rapport ( $\alpha/\beta$ ), de l'ordre de 3 à 4 Gy, suggère une sensibilité élevée à la dose par fraction, souvent associée à des tissus responsables de réactions tardives ou de séquelles, et à des tumeurs malignes spécifiques comme le cancer de la prostate [354].

### 3.2. Calcul d'une dose biologique équivalente :

À partir de paramètre, le rapport ( $\alpha/\beta$ ) facilite la comparaison des effets anti-tumoraux ou toxiques d'un régime hypo-fractionné avec un régime standard ou entre deux régimes hypo-fractionnés, ce calcul implique l'intégration de la dose totale et de la dose par fraction.

La formule de la dose biologique équivalente permet de prédire avec précision les effets d'une irradiation hypo-fractionnée à des doses par fraction inférieures à 10 Gy. Cependant, l'utilisation de cette formule au-delà de 10 Gy par fraction reste un sujet de débat [351-354].

Leur détermination lors de l'utilisation d'une dose par fraction supérieure à 2 Gy, le modèle quadratique linéaire est alors utilisé sous la formule suivante :  $D2 = D1 (\alpha/\beta + d1) / (\alpha/\beta + d2)$ . [D2 représente la dose équivalente totale, D1 indique la dose initiale par fraction, d1 dose par fraction initiale et d2 représente la dose souhaitée par fraction].

Ce modèle est particulièrement utile pour calculer les équivalents de dose lors de modifications des schémas de fractionnement, dont l'utilisation de calculateur d'équivalence de dose (ILQ) de la société française de radiothérapie comme un outil de travail [355].

#### 4. Radiobiologie du cancer de la prostate :

Le domaine de la radiobiologie concernant le cancer de la prostate, le tissu tumoral prostatique se caractérise par un rapport ( $\alpha/\beta$ ), rapport largement inférieur à celui des autres types de cancers, dépassant généralement 5, le rapport ( $\alpha/\beta$ ) pour le cancer de la prostate est nettement inférieur à 2, ce qui indique une valeur inférieure à celle d'un tissu sain (vésical/rectal).

L'utilisation d'un protocole de traitement hypo-fractionné comportant moins de séances d'irradiation. Mais, des doses d'irradiation plus élevées par séance permettent d'administrer une dose radiobiologique équivalente, comparable ou supérieure à celle d'un schéma d'irradiation standard [348- 349].

Duchesne et Peters en 1999, ils ont observé que le cancer de la prostate présentait des similitudes avec les tissus responsables des complications tardives plutôt que des complications précoces, ce qui pourrait entraîner un faible rapport ( $\alpha/\beta$ ). Brenner et Hall ont montré un rapport ( $\alpha/\beta$ ) de 1,5 Gy en utilisant les données des réponses tumorales à la curiethérapie à faible débit et à la RT externe [23,353].

Enfin, Fowler et al. situent le rapport ( $\alpha/\beta$ ) du cancer de la prostate entre 1,5 et 2 Gy [356]. Une méta-analyse réalisée par Vogelius et al. En 2017, a conclu qu'un faible rapport ( $\alpha/\beta$ ), allant de 1,2 à 1,5 pour le cancer de la prostate, soulignant l'importance d'explorer des modèles d'hypo-fractionnement modérés [357]. Ainsi que des recherches récentes en radiobiologie suggèrent que le cancer de la prostate présente une hétérogénéité, soulignant le besoin potentiel de doses de rayonnement personnalisées en fonction de la composition génétique de la tumeur, un concept déjà proposé pour d'autres types de cancers [358-362].

#### 5. Utilisation de la radiothérapie hypo-fractionnée :

➤ Leur utilisation est justifiée par ses avantages pratiques, la réduction des séances de traitement, améliorant le confort des patients et minimisant la fatigue, la douleur liée aux déplacements, et d'autres défis associés aux fréquentes visites à l'hôpital (temps et argent).

➤ La RT hypo-fractionnée est considérée comme une stratégie visant à lutter contre la radio-résistance à certains cancers présentant un faible rapport ( $\alpha/\beta$ ).

➤ Lorsque la réponse à la dose de rayonnement par fraction est similaire dans les tissus sains et certains types de tumeurs spécifiques tels que le cancer du sein et de la prostate, les effets différentiels attribués au fractionnement peuvent diminuer ou quasiment réduits [357].

#### 6. Règles de prescription de l'hypofractionnement :

La prescription de la dose pour l'irradiation hypo-fractionnée est sujette à une grande variabilité, ce qui nécessite un examen approfondi des informations publiées afin de comparer les différents schémas d'irradiation conformément aux directives du rapport ICRU 83.

Les procédures bien définies établies par la commission internationale des unités et mesures de rayonnement pour le RCMI, qui fait partie de procédure de la prescription d'une RT hypo-fractionnée [363].

#### 7. Techniques de radiothérapie hypofractionnée (hypofractionnement modéré *versus* extrême) :

Dans le domaine de la RT hypo-fractionnée modérée, l'utilisation d'accélérateurs de particules classiques est recommandée, associée à des systèmes d'imagerie intégrés pour le guidage quotidien de l'image. Par contre, la RT hypo-fractionnée extrême, peut être administrée à l'aide des mêmes

accélérateurs ou d'accélérateurs stéréotaxiques spécialisés tels que Cyberknife®, avec des résultats comparables [364- 365]. Une seule étude a exploré la radiothérapie hypo-fractionnée modérée en deux ou trois dimensions sans modulation d'intensité, après un suivi de 90 mois, révélant des taux élevés de toxicité entre 16% et 31% et une altération de la qualité de vie des patients [366]. Zimmermann et al. ont utilisé une RT à 45 Gy en neuf séances de 5 Gy en RT 3D avec des marges de (10-15) mm. Il a révélé des taux importants de toxicité génito-urinaire (31%) et digestive (30%) chez les patients après une période de suivi médiane de 83 mois [367].

La RT sans modulation d'intensité était réalisable dans certains cas, comme l'ont démontré divers essais randomisés tels que PROFIT [230]. De Radiation Therapy Oncology Group RTOG 0415[368], tandis que la radiothérapie modulée en intensité a été privilégiée dans des études telles que Conventional *versus* Hypofractionated High-dose Intensity-modulated radiotherapy for Prostate cancer CHHiP [232] et celle de HYpofractionated irradiation for PROstate cancer HYPRO [369].

Les recommandations pour la RT hypo-fractionnée recommandent une modulation de l'intensité, un repositionnement avant la séance guidée par l'imagerie de la prostate et des marges PTV ajustées.

## **8. Radiothérapie hypo-fractionnée modérée :**

### **8.1. La preuve :**

Les preuves issues de plusieurs essais randomisés comparant les approches conventionnelles et hypo-fractionnées n'ont guère permis de démontrer les avantages durables de l'hypofractionnement.

#### **Étude canadienne :**

En 2005, Lukka et al. ont comparé un schéma d'irradiation standard de 66 Gy, 33 fractions, 45 jours (466 patients) à un schéma hypo-fractionné de 52,5 Gy, 20 fractions, 28 jours (470 patients), soit sept contre quatre semaines de radiothérapie. Cette étude, n'a pas eu de différence significative en termes de SSRb à cinq ans : 52,95% pour le schéma court et 52,95% pour le long schéma ( $p > 0,05$ ). Donc, il est possible qu'il y ait une insuffisance de dose totale [370].

#### **Étude Australienne :**

En 2006, Yeoh et al. ont publié les résultats d'une étude qui comparait un schéma à 64 Gy, 32 séances, durant 6,5 semaines, à un schéma court sur quatre semaines de 55 Gy, 20 fractions. Il n'avait que (217 patients) et avait un but principal d'évaluer de manière comparative les toxicités urinaires et gastro-intestinales, ils ont objectivé des résultats de SSRb sans signification [371].

#### **Étude lituanienne :**

En 2009, Norkus et al. n'ont également examiné que la toxicité aiguë d'un essai randomisé qui comparait un bras standard de 74 Gy en 37 fractions de 2 Gy avec un bras hypo-fractionné de 57 Gy en 17 fractions (13 fractions de 3 Gy puis quatre de 4,5 Gy), correspondait à une dose de 73 Gy avec un rapport ( $\alpha/\beta$ ) de 1,5 Gy, et à 68 Gy avec un rapport ( $\alpha/\beta$ ) de 3 Gy. Ils ont observé que la toxicité aiguë du schéma hypo-fractionné était acceptable et pourrait être supérieure à celle du schéma classique. Ce constat n'est pas très surprenant, car si l'on calcule la dose équivalente pour les réactions aiguës avec un rapport ( $\alpha/\beta$ ) de 10 Gy, on obtient environ 62 Gy, un niveau nettement inférieur à celui du bras classique de cet essai [372].

**Tableau n° 12** : Essais randomisés comparant les approches classiques et hypo-fractionnées.

Étude-Auteur	Lukka et al. [370]	Yeoh et al. [371]	Norkus et al. [372]
Nombre de patients	936	217	124
Recul (ans)	5 ans	--	--
Bras normo fractionné	66 Gy (33 × 2 Gy) 7 semaines	64 Gy (32 × 2 Gy) 6,5 semaines	74 Gy (37 × 2 Gy) 8 semaines
Bras hypo fractionné	52,5 Gy (20 × 2,62 Gy) 4 semaines	55 Gy (20 × 2,75 Gy) 4 semaines	57 Gy (13 × 3 Gy) 6 semaines
Différence d'efficacité	non-significatif	HF > NF rechute biochimique (Phoenix)	Pas de différence
Toxicités	--	--	HF > NF

### 8.2. Preuves de supériorité :

Plusieurs études ont été faites pour montrer une supériorité de la RT hypo-fractionnée par rapport à la RT normo-fractionnée.

#### Étude randomisée italienne :

En 2010, l'étude est menée par Arcangeli et al., ils ont comparé chez 168 patients présentant un cancer de la prostate localisée, une RT de 80 Gy pendant 40 séances de 02 Gy à une RT de 62 Gy pendant 20 fractions de 3,1 Gy, soit huit semaines contre quatre semaines de RT. Une HT a été associée pendant neuf mois. Un ratio ( $\alpha/\beta$ ) de 1,5 Gy, et une dose biologique équivalente de 84 Gy. Le taux de survie sans récurrence (SSRb) à quatre ans était pour le groupe hypo-fractionné : 82% par rapport à 60% dans le groupe témoin ( $p = 0,004$ ) [373]. Mais les résultats étaient complètement différents de ceux prévus, avec une toxicité rectale équivalente.

En 2017, la dernière mise à jour n'a révélé aucune disparité notable en termes de survie sans récurrence biochimique entre les deux bras (72% dans le groupe hypo-fractionné et 65% dans le groupe traité classiquement ( $p = 0,15$ )). Ensuite d'après les études comparatives, ils ont constaté que les toxicités aiguës, tardives, gastro-intestinales (GI) et génito-urinaires (GU) étaient acceptables et inférieures avec le groupe hypo fractionné et même si pour les toxicités aiguës GI et GU étaient plus fréquentes dans le schéma hypo-fractionné, mais elles disparaissaient également plus rapidement [374].

#### Étude italienne de Pollack et al. : [375]

Il s'agissait véritablement d'une tentative de "supériorité", car le schéma hypo-fractionné sélectionné (70,2 Gy en 26 fractions de 2,7 Gy) avait été calculé comme équivalent à 84,4 Gy par fraction de 02 Gy, ce qui était supérieur au schéma conventionnel (76 Gy de cinq séances de 02 Gy par semaine). En réalité, le taux de rechute à 68 mois était identique dans les deux bras ; 23,3% pour le bras hypo-fractionné et 21,4% pour le bras classique. De plus, il n'y avait pas de disparité en ce qui concerne la toxicité tardive entre les deux bras de l'essai, mais l'analyse par sous-groupes indiquait que les patients présentant des problèmes de miction initiale, éprouvaient davantage de souffrance [444].

#### Étude américaine de MD Anderson, Hoffman et al. : [376]

Ils ont comparé une RT de 75,6 Gy en 42 fractions de 1,8 Gy à 72 Gy en 30 fractions de 2,4 Gy, ce qui représente une différence de (huit et six) semaines d'irradiation prostatique. Sur 200 patients

randomisés, 20% ont reçu un traitement hormonal de moins de quatre mois. Après une période de 4,7 ans, les résultats ne montrent pas de différence en ce qui concerne l'efficacité ou la tolérance entre les deux bras. Une récente mise à jour de Hoffman et al., qui ne mentionne qu'une étude de la toxicité, qui ne révèle aucune augmentation de la toxicité avec un schéma hypo-fractionné modéré de 72 Gy avec des séances de 2,4 Gy [376-377].

#### Étude hollandaise de HYPRO, Aluwini/Incrocci et al. :

C'est l'une des plus performantes études ayant inclus le plus des patients (804 patients) [379]. Ils ont comparé une RT de 64,6 Gy en 19 fractions et en 6,5 semaines par rapport à 78 Gy en 39 fractions et 7,8 semaines. Après 60 mois de suivi médian, la survie sans rechute à 5 ans n'était pas différente pour les deux bras de l'essai ; 77,1% dans le bras hypo-fractionné et 80,5% dans le bras classique ( $p = 0,36$ ). Il y avait une augmentation de l'incidence cumulée de la toxicité urinaire tardive de grade 3 dans le bras hypo-fractionné (19 contre 12). Finalement, il y avait une augmentation significative de la toxicité aiguë gastro-intestinale dans le bras hypo-fractionné ( $p = 0,0015$ ). Mais il convient de souligner que si l'on évalue la dose équivalente du bras hypo-fractionné de l'HYPRO avec un rapport ( $\alpha/\beta$ ) de 1,5 Gy, on obtient une valeur de 90,4 Gy. Ainsi, tout comme dans l'étude de Pollack et al., il était légitime d'estimer une nette "supériorité" du bras hypo-fractionné [379-380].

**Tableau n° 13 :** Essais de la supériorité.

Étude-Auteur	Étude HYPRO Aluwini/Incrocci [369,379]	Étude Pollack [375]	Étude M Anderson Hoffman [377]	Étude italien d'Arcangeli [374]
Risque de D'Amico	RI 26% RD 74%	RI 66,5% HR 33,5%	RF 26,9% RI 72,1% HR 1%	HR 100%
Nombre	410	151	104	83
Type d'étude	Phase III Supériorité	Phase III Supériorité	Phase III Supériorité	Phase III Supériorité
Suivi médian (mois)	60	68,4	102	107
Dose/dose par fraction	64,6/3,4	70,2/2,7	72/2,4	62/3,1
TRT hormonal	66%	46,7%	24%	100%
Survie SSRb	80,5%	76,7%	84,6%	72%
Toxicités GI >G2	21,9%	18,1%	12%	14%
Toxicités GU > G2	41,3%	10,6%	15,1%	11%

#### 8.3. Preuves de non-infériorité :

Tous les essais de non-infériorité ont démontré que le bras hypo-fractionné n'est pas inférieur au bras fractionné conventionnel en termes d'efficacité, que ce soit en termes de survie biochimique ou sans maladie, à l'exception d'un bras de l'essai CHHiP (bras 57 Gy en 19 fractions) [232]. Trois essais contrôlés randomisés importants qui supposent une non-infériorité, ont tous démontré une efficacité non inférieure des schémas hypo-fractionnés par rapport aux groupes témoins fractionnés.

#### Étude anglaise CHHiP :

Elle a été menée par Dearnaley et al en 2012, 11 centres, entre 2002-2006, plus 3000 patients présentant un cancer de la prostate localisé (T1-T3b, un taux de PSA < à 30 ng/ml, un risque

d'envahissement des vésicules séminales inférieure à 30%), ils ont comparé un bras classique de 74 Gy en 37 séances de 02 Gy à deux schémas hypo-fractionnés, 60 Gy en 20 séances de 03 Gy et 57 Gy en 19 séances de 03 Gy. Un traitement hormonal était prescrit 3 à 6 mois avant la RT. Après un suivi médian de 62,4 mois, la survie sans récurrence biologique à 5 ans était de (88%, 91%, 86%) respectivement dans les bras (74Gy, 60Gy, 57Gy), avec une différence significative entre les bras (74Gy, 60Gy) en faveur de bras 60 Gy ( $p=0,0018$ ) et absence de différence pour le bras 57Gy ( $p=0,48$ ). Les auteurs ont analysé la proportion de patients présentant une toxicité de grade 2 ou plus à l'échelle (RTOG). Ils ont conclu que la tolérance rectale et vésicale était équivalente pour les trois bras 14% et 9% dans le bras 74Gy, 12% et 12% dans le bras 60 Gy, 11% et 7% dans le bras 57Gy ; ce qui signifie qu'il n'y avait aucune aggravation dans les deux bras hypo-fractionnés [232].

#### **Étude Multinationale : PROstate Fractionated Irradiation Trial (PROFIT) :**

C'est une étude prospective, regroupant 27 centres (Canada, Australie, France), faite entre 2006 et 2011, 1206 patients sujets ont été randomisés, 598 au bras classique et 608 au bras hypo-fractionné. Les patients éligibles présentent un risque de maladie intermédiaire (T1 à 2a, score de Gleason  $\leq 6$  et PSA =10,1 à 20 ng/ml ; T2b à 2c, Gleason  $\leq 6$  et PSA  $\leq 20$  ng/ml ; ou T1 à 2, Gleason = 7 et PSA  $\leq 20$  ng/ml). Ils ont comparé le bras à 78 Gy/39 fractions sur huit semaines ou 60 Gy/20 fractions sur quatre semaines. La suppression des androgènes n'était pas associée avec la RT.

Après un suivi médian de 72 mois. Le taux de la survie sans maladie à cinq ans était de 85% dans les deux bras. La toxicité aiguë GU était similaire (4% de grade  $\geq 3$  dans les deux bras), mais il y avait plus de toxicité GI aiguë de grade  $\geq 2$  dans le bras hypo-fractionné (17% contre 11%). Une toxicité GU tardive  $\geq 2$  de grade, a été observée chez 22% dans chaque bras. Une toxicité gastro-intestinale tardive a été rapportée chez 14% dans le groupe classique et 9% du groupe hypo-fractionné ( $p=0,006$ ). La mise à jour récente de l'essai PROFIT a révélé des taux très bas de toxicité de grade 2 gastro-intestinale (4%) ou urinaire (12%) [230-349].

#### **Étude du RTOG 0415 :**

Dans l'étude de Lee et al., entre 2006 et 2009, 1092 patients présentant un cancer de la prostate à faible risque (T1c-2a, Gleason  $\leq 6$  et PSA  $\leq 10$  ng/ml) ont été randomisés. Ils ont été répartis en groupe classique à 73,8 Gy/41 fractions de 1,8 Gy sur 8,2 semaines et un groupe à 70 Gy/28 fractions de 2,5 Gy sur 5,6 semaines. Un guidage quotidien par image était nécessaire et aucune suppression androgène n'était autorisée. Après un suivi médian de 5,8 ans, le taux de la survie sans maladie à cinq ans était de 85% dans le bras classique et de 86,3% dans le bras hypo-fractionné. Le HR comparant la survie sans maladie était de 0,85 (**IC à 95%, 0,64–1,14**) en faveur du bras hypo-fractionné. L'incidence cumulée des rechutes biologique et clinique à cinq ans était de 8% (**IC à 95%, 5,9 à 10,6%**) dans le bras classique et de 6% (**IC à 95%, 4,5 à 8,6%**) dans le bras hypo-fractionné. Le HR était de 0,77 (**IC à 95%, 0,51–1,17**) en faveur du bras hypo-fractionné. De même, la survie globale estimée à cinq ans était de 93% **IC à 95%, 90,7 à 95,1%**) dans le bras classique et à 92% (**IC à 95%, 89,9 à 94,5%**) dans le bras hypo-fractionné [368].

Aucune différence dans les événements indésirables précoces GI ou GU n'a été observée. Une toxicité gastro-intestinale de grade 2 tardive a été rapportée chez 11% des patients du bras classique et 18% des patients du bras hypo-fractionné (HR 1,59 ;  $p < 0,005$ ). Une toxicité GU tardive de grade 2 a été rapportée chez 21% des patients du bras classique et 26% des patients du bras hypo-fractionné (HR 1,31 ;  $p < 0,009$ ). Aucune différence dans la toxicité GI ou GU de grade 3 tardive n'a été observée. Une toxicité GI/GU tardive de grade 4 a été observée chez un patient du bras classique. Aucun événement de grade 5 n'a été observé [368].

Tableau n° 14 : Études de non infériorité.

Étude-Auteur	Étude CHHiP Dearnaley [232]	Étude PROFIT Catton [230]	Étude RTOG [415] Lee [368]
Risque de D'Amico	RF 15% RI 73% HR 12%	RI 100%	RF RI
Nombre	1077 1074	608	550
Type d'étude	Phase III Non infériorité	Phase III Non infériorité	Phase III Non infériorité
Suivi médian (mois)	62,4	72	69,6
Dose/dose par fraction	60/3 57/3	60/3	70/2,5
TRT hormonal	97% 97%	--	--
Survie SSRb	90,6% 85,9%	85%	86,3%
Toxicités GI >G2	11,9% 11,3%	8,9%	22,4%
Toxicités GU > G2	11,7% 6,6%	22,2%	29,7%

Une analyse concernant la toxicité des trois études de non-infériorité suggère que ; l'étude PROFIT [230] a révélé une diminution de la toxicité gastro-intestinale tardive dans le bras hypo-fractionné, tandis que l'étude du RTOG 0415[368] a révélé une augmentation de la toxicité gastro-intestinale tardive dans le schéma hypo-fractionné. Ces résultats discordants ne sont pas clairement expliqués, que ce soit en raison de variations de dose par fraction dans le bras classique, de différentes méthodes de prescription de dose d'irradiation ou simplement de résultats aléatoires.

Aucune différence significative n'a été observée dans la qualité de vie des patients dans les trois études [381].

La mise à jour récente de l'essai PROFIT a révélé des taux très bas de toxicité de grade 2 gastro-intestinale (4%) ou urinaire (12%) [382]. La combinaison d'une irradiation hypo-fractionnée sur la prostate et d'une irradiation pelvienne semble également possible et sans risque [383-384].

#### 8.4. Les méta-Analyses et les revues de littératures sur l'hypofractionnement modéré :

Plusieurs revues systématiques et méta analyse ont été effectuées pour démontrer l'efficacité et le profil de toxicité de bras hypo-fractionné en le comparant au bras normo-fractionné dans le cancer de la prostate localisé.

N. Datta et al., en 2017 ont mené une revue systématique et une méta-analyse. Au total, 599 résumés ont été extraits, et seuls les essais de phase III randomisés entre le bras hypo-fractionné et le bras normofractionné dans le cancer de la prostate localisé avec un minimum de 5 ans de données de suivi ont été pris en compte. Dix essais issus de 9 études, avec un total de 8 146 patients ont été inclus dans l'évaluation. L'utilisation d'un traitement par privation androgénique variait dans les deux groupes. L'odds ratio, le risque relatif et la différence de risque entre les deux bras pour échec biochimique, échec biochimique et/ou clinique, mortalité globale, mortalité spécifique au cancer de la prostate, les toxicités GU et GI aiguës et les toxicités GU et GI tardives, étaient non significatives. Néanmoins,

l'incidence de la toxicité gastro-intestinale aiguë était inférieure de 9,1% dans le bras normo-fractionné. Lors de l'analyse en sous-groupe, les patients recevaient un traitement par suppression androgénique, les vésicules séminales complètes dans le volume clinique cible sont avérées significativement influencer l'incidence de la toxicité gastro-intestinale aiguë [385].

Par la présente méta-analyse, ils ont réaffirmé que le traitement hypo-fractionné est un traitement alternatif pour les patients atteints de cancer de la prostate localisé parce que les résultats thérapeutiques sont étroitement similaires aux ceux du traitement normo-fractionné. De plus, l'hypo-fractionnement pourrait raccourcir la durée du traitement, nécessite moins de visites à l'hôpital et réduit les coûts pour les prestataires de soins de santé. Cependant, l'incidence de toxicité gastro-intestinale aiguë pourrait être supérieure à cela avec le normo-fractionnement et nécessite une évaluation minutieuse dans les études futures [386-387].

G. Francolini et al., en 2021, ont effectué une revue systématique et une méta-analyse, basées sur les événements indésirables : génito-urinaires (GU) et gastro-intestinaux (GI) aigus et tardifs  $G > 2$  des hypo-fractionnement modéré pour cancer de la prostate localisé. Treize études ont été identifiées et une méta-analyse a été réalisée. Les événements gastro-intestinaux aigus et génito-urinaires  $> 2$  dans le bras hypo-fractionné ont augmenté de 9,8% et 1,5 %, respectivement. La majorité des essais inclus dans cette méta-analyse suggèrent que la radiothérapie hypo-fractionnée est équivalente, en termes d'événements indésirables GI et GU, au traitement normo-fractionné. L'analyse des sous-groupes a montré une tendance à une toxicité gastro-intestinale accrue après un traitement hypofractionné, mais cela pourrait plutôt être lié à une augmentation de la dose par l'hypo-fractionnement [388].

F. Sinzabakira et al., en 2023, ont mené une revue systématique des études publiées jusqu'à juin 2022. Sur 17 études prospectives, portant sur 7796 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé. Ils ont rapporté les toxicités d'un hypofractionnement modéré (2,5 à 3,4 Gy/fraction), et une méta-analyse a été réalisée pour 10 études sur 17. Ils ont montré que la toxicité gastro-intestinale (GI) aiguë de grade  $\geq 2$  était augmentée de 6,3% pour le bras hypo-fractionné vs normo-fractionné. Une toxicité génito-urinaire (GU) aiguë de grade  $\geq 2$  et une toxicité tardive n'ont été pas augmenté de manière significative. Ils ont conclu que l'hypo-fractionnement est associé à une augmentation des symptômes gastro-intestinaux aigus, nécessitant une surveillance et une prise en charge adéquate enfin, la toxicité tardive GI et GU a montré des niveaux similaires pour les deux bras [389].

Au cours des 5 dernières années, plus de 20 articles de synthèse examinant l'hypo-fractionnement ont été publiés. Enfin, l'ASTRO, en collaboration avec l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'American Urological Association (AUA), a créé un consensus fondé sur des données probantes. Les lignes directrices sur le sujet ont été publiées en 2018. Ainsi que diverses publications et des recommandations de diverses sociétés savantes spécialisées en oncologie et/ou radiothérapie oncologique, intègrent le traitement par radiothérapie hypo-fractionnée, avec la sélection des patients qui peuvent être traités avec un hypofractionnement modéré (60 Gy en 20 séances ou 70 Gy en 28 séances) pour un cancer de la prostate [390-392].

### **9. Hypofractionnement extrême :**

Les approches thérapeutiques ont examiné un hypo-fractionnement relativement modéré, mais l'étude de doses beaucoup plus élevées par fraction est devenue un domaine de recherche très dynamique. De nombreuses données publiées provenant d'essais non randomisés indiquent que les taux

d'efficacité et de toxicité sont similaires à ceux du traitement standard pour les cancers à faible et intermédiaire risque [393].

Une étude rétrospective multicentrique menée aux États-Unis, qui a inclus 2142 patients, dont 55,3% de patients atteints de cancer à faible risque, 32,3% à risque intermédiaire et 12,4% à haut risque. 5,4% des patients recevant un traitement hormonal d'une durée moyenne de 3,6 ( $\pm 4,2$ ) mois. Les doses étaient différentes, allant de 33,5 Gy à 40 Gy en 4-5 fractions. Après un suivi médian de 6,9 ans, les résultats ont été satisfaisants avec des taux faibles de toxicité de grade 3 ou plus. Les taux de survie sans rechute biochimique à 7 ans étaient de 95,5%, 91,4% et 85,1% respectivement pour les patients atteints de cancers à risque faible, intermédiaire ou élevé [300].

Une méta-analyse de W. Jackson et al., en 2019, portait sur 38 études prospectives réalisées sur plus de 6000 patients traités par radiothérapie stéréotaxique pour un cancer de prostate localisé dans le cadre d'essais prospectifs, confirme la possibilité de cette méthode à grande échelle, avec des taux de toxicité tardive digestive et urinaire de grade  $\geq 3$  de 1,1% et 2% respectivement [299].

Les conclusions de l'étude scandinave de phase III de non-infériorité (HYPO-RT-PC). Dans cette étude, Widmark et al. ont randomisé 1200 patients atteints d'un adénocarcinome de prostate localisé en comparant à une RT externe de 78Gy en 39 séances, une RT hypo-fractionnée extrême de 42,7 Gy en 7 séances (EQD2 : dose biologiquement équivalente à celle administrée par séances de 2 Gy) =77,7Gy avec un rapport  $\alpha/\beta$  de 3 Gy. Un traitement hormonal associé constituait un critère d'exclusion. Après une période médiane de suivi de 5 ans, les taux de survie sans maladie à 5 ans étaient de 84% dans les deux bras. Les toxicités étaient respectivement 5% de toxicités génito-urinaires de grade 2 ou plus. Le bras hypo-fractionné présentait des taux de toxicité gastro-intestinale de 1%, tandis que le bras classique était de 4% [302].

#### **10. Escalade de dose en radiothérapie hypo fractionnée modérée :**

À partir des données des différentes études, la RT modérée ou extrême avec une dose de 74 à 78 Gy est non inférieure à la RT normo-fractionnée avec une escalade de dose de 74 à 78 Gy [230,232,368].

L'étude ASCENDE-RT (Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy) a démontré que l'association de RT et de complément de dose en curiethérapie est plus efficace en termes de contrôle biochimique que la RT avec escalade de dose de 78 Gy [132]. Malgré l'absence d'amélioration de la probabilité de survie globale, l'augmentation de la dose est devenue une pratique courante [394].

Dans un essai de phase II préliminaire à l'essai de phase III PROFIT, le groupe du Princess Margaret Hospital a examiné deux schémas : 60 Gy ou 66 Gy en séances quotidiennes de 3 Gy. La cohorte 66 Gy avait été interrompue dès le départ en raison d'un taux élevé de toxicité tardive de grades 3 et 4. La toxicité tardive urinaire de grade 2 était de 12% (60 Gy) et 4% (66 Gy) à 8 ans, tandis que la toxicité tardive digestive de grade 2 était de 4% (60 Gy) et 21% (66 Gy).

Dans l'étude randomisée hollandaise de phase III (HYPRO), une augmentation de dose en hypo-fractionnement modéré a été testée (64,6 Gy en 19 séances de 3,4 Gy). Ce schéma a révélé une hausse notable de la toxicité digestive aiguë et de non-infériorité pour la toxicité tardive urinaire avec un taux de toxicité de grade  $\geq 3$  plus élevé. Il y avait également une augmentation du taux de toxicité tardive rectale dans le bras hypo-fractionné [369].

D'après un essai de phase I, 136 patients souffrant d'un cancer de prostate localisé ont été soumis à 4 niveaux de 32,5 à 40 Gy pendant 5 séances [395]. Les taux de toxicité rectale aiguë de grade 2

étaient inférieurs à 3% dans les 3 bras jusqu'à 37,5 Gy, tandis que dans le bras 40 Gy, ils étaient de 11,4%.

Une méta-analyse menée par Jackson et ses collègues a également révélé une amélioration du taux de contrôle biochimique en augmentant la dose par fraction en hypofractionnement extrême ( $p = 0,018$ ), mais cela a également entraîné une augmentation significative, mais modérée des taux de toxicité tardive urinaire de grade 3 ou plus ( $p = 0,014$ ) [299].

### **11. Hypofractionnement modéré ou extrême et irradiation ganglionnaire :**

La faisabilité d'une RT prophylactique ganglionnaire associée à une RT hypo-fractionnée prostatique a été évaluée dans plusieurs études rétrospectives ou de phase I/II. Ces études ont utilisé la modulation d'intensité et une technique appelée « Simultaneous Integrated Boost » [396]. Il a été démontré par des recherches impliquant environ 30 à 100 patients, que ces irradiations étaient possibles avec un niveau de toxicité aiguë ou tardive acceptable.

Selon les résultats de l'essai randomisé de phase III qui a comparé une RT normo-fractionnée (76 Gy en 38 séances consécutives) à une RT hypo-fractionnée modérée (de 70,2 Gy en 26 séances), 96 patients atteints de cancer à haut risque ont été soumis à une irradiation ganglionnaire pelvienne associée. Dans le bras hypo-fractionné, les ganglions ont reçu une dose de 50-52 Gy. En étudiant les différents facteurs, il a été constaté que l'irradiation pelvienne associée n'a pas eu d'impact négatif sur la qualité de vie liée aux symptômes digestifs (HR= 0,56 (IC95% : 0,09-3,33) [397].

Selon l'étude canadienne de phase III PCS5 qui a été menée sur 329 patients et qui a comparé une irradiation pelvienne (de 46 Gy) et prostatique (de 76 Gy) pendant 38 séances de 2 Gy, à une irradiation pelvienne (de 45Gy) et prostatique (de 68 Gy) pendant 25 séances. Ayant suivi pendant une période médiane de 40 mois (24-60), 12 patients et 15 patients ont été diagnostiqués avec une toxicité digestive de grade 2 ou plus ( $p = \text{DNS}$ ), tandis que 11 patients et 3 patients ont été diagnostiqués avec une toxicité urinaire de grade 2 ou plus ( $p = 0,037$ ). Trois patients ont présenté une toxicité de niveau 3 et aucun patient n'a présenté une toxicité digestive de niveau 4 dans le bras hypo-fractionné [398].

La possibilité d'une irradiation hypo-fractionnée modérée en 20 séances chez 105 patients a été évaluée par l'équipe canadienne de McGill. La RT hypo-fractionnée modérée à 60 Gy pendant 20 séances à 70,2 Gy pendant 28 séances, mais comprend également une irradiation pelvienne simultanée de 44 à 50,4Gy pendant les 28 séances. Elle a impliqué une dose quotidienne de 2,2 Gy dans les chaînes ganglionnaires et 3 Gy sur la prostate [399]. Un suivi médian de 41 mois a révélé que les taux de toxicité digestive et urinaire de grade 2 étaient de 17% et 17% respectivement, avec seulement un patient ayant été atteint d'une toxicité digestive de grade 3 et un d'une toxicité urinaire de grade 3.

D'après les résultats suscités, il semble possible d'utiliser une RT ganglionnaire qui entraîne un hypofractionnement extrême dans le pelvis en combinaison avec une radiothérapie stéréotaxique de la prostate. Cependant, cela reste encore un domaine de recherche [395,400-401].

### **12. Hypofractionnement modéré ou extrême et association radiothérapie curiethérapie :**

Il a déjà été examiné par les cliniciens canadiens, la possibilité d'une RT hypo-fractionnée modérée combinée à une curiethérapie HDR chez des patients souffrant d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé. L'équipe Sunnybrooks à Toronto a examiné si une RT prostatique de 37,5 Gy peut être administrée en 15 séances sur une période de 3 semaines, suivie d'une séance unique

de curiethérapie HDR de 15 Gy. Les toxicités génito-urinaires de grade 2 et 3 étaient de 62% et 1,6% respectivement, tandis que les toxicités digestives étaient de 6,5%. La toxicité digestive et urinaire de grade 2 étaient de 10% et 47% respectivement. Il n'y a pas eu de données sur une toxicité tardive de grade 3 [402-403]. Plusieurs équipes nord-américaines ont examiné la possibilité d'utiliser une SBRT pour stimuler les schémas de boost en curiethérapie HDR, avant ou après la RT pelvienne, pour les cancers de prostate à haut risque [404-405].

### **13. Hypofractionnement en postopératoire :**

Actuellement, il est impossible de recommander l'hypofractionnement en routine chez les patients atteints de cancer de la prostate après une prostatectomie radicale. Différentes recherches ont démontré un taux de toxicité inhabituel avec des schémas modérés d'hypofractionnement (moins de 3 Gy par séance) [406]. Cependant, ces études, qui sont un peu anciennes et non prospectives, ne se sont pas basées sur les techniques les plus récentes, telles que la modulation d'intensité et la radiothérapie guidée par l'image [407]. La modulation d'intensité a permis de renforcer la confiance quant à la faisabilité d'une radiothérapie hypo-fractionnée modérée après l'opération [408-411].

L'équipe de Sunny brooks (Odette Cancer Center) à Toronto a mené un essai de phase I/II canadien qui a prouvé la possibilité d'une RT postopératoire avec un fractionnement inférieur à 51Gy. Chez 30 patients. Après 6,4 années de suivi, 37% des patients avaient souffert d'une toxicité urinaire et 7% d'une toxicité digestive de grade 2. Il n'y a eu aucun cas de toxicité de grade 3 ou 4. L'objectif est de mener des études prospectives sur l'hypo-fractionnement en situation postopératoire [412].

Enfin, une revue systématique est réalisée par Siepe et al. en 2018. Sur 17 études et 1208 patients, après un suivi médian de 30 mois, ils ont observé, l'absence des cas sévères de toxicité GI grade  $\geq 3$ , des toxicités GU grade  $\geq 3$  entre (0% et 3%). Pour la toxicité tardive grade  $\geq 2$ , elle était de 0 à 8,7% pour la GI et de 0 à 66% pour la GU. Ils ont conclu devant cette variabilité de renforcer par des études prospectives avant d'inclure dans la pratique de la RT hypo-fractionnée en post-opératoire [413].

## Chapitre IV : QUALITÉ DE VIE.

### 1. Généralité :

La qualité de vie et son évaluation sont des objectifs fondamentaux de la prise en charge des patients en oncologie. Plusieurs méthodes d'évaluation de la qualité de vie des patients ont été développées ayant comme objectif une évaluation globale sur les dimensions physiques, émotionnelles, psychiques et sociales. Les questionnaires de qualité de vie permettent d'améliorer la réévaluation et le suivi des patients, notamment dans le cadre d'essais cliniques, où la qualité de vie reste un indicateur de la survie [414].

### 2. Définition de la qualité de vie :

La notion de la qualité de vie vient de la définition de la santé proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1947, dont cette proposition dépasse l'aspect santé qui caractérise non seulement comme l'absence de maladie ou la volonté de guérir et l'accès aux soins palliatifs. Mais elle permet de prendre en considération tous les aspects du bien-être incluant les états physique, psychologique, social complet du quotidien [415-416].

La qualité de vie (QdV) est un concept global qui intègre divers aspects, notamment la Capacité d'une personne à répondre à une gamme de besoins tels que la nourriture, le sommeil, l'activité sexuelle, le soulagement de la douleur, le logement, la sécurité, la stabilité, l'affection, le sens du but, la reconnaissance sociale, le respect et l'estime de soi [417]. La qualité de vie englobe quatre dimensions : physique, psychologique, sociale et spirituelle. À l'inverse, elle prend en compte la façon dont une personne ressent les manifestations d'une maladie, au-delà de la présence et de la gravité des symptômes, également mesurées par des indicateurs de santé.

**En 1993**, l'OMS a introduit une nouvelle définition ; « *La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement* » [418].

La qualité de vie subjective indique le contentement et la satisfaction d'un patient à l'égard de son état actuel par rapport à son état idéal ou possible, sachant qu'elle ne modifie pas seulement par la maladie, mais aussi par rapport à des différents processus dites d'adaptation. Ce qui rend la QdV comme une entité dynamique [414].

**En cancérologie**, de nombreuses recherches ont mis en évidence la signification pronostique des données de QdV. Ces indicateurs pronostiques sont liés aux taux de survie, aux réponses au traitement ou principalement à la morbidité des maladies métastatiques. Sa valeur dépasse parfois celle des outils pronostiques évalués par les cliniciens, tels que les indices d'état général, en raison de la détection précoce par les patients de signes subtils de progression de la maladie qui peuvent ne pas être évidents lors des consultations médicales. Pour les cancers localisés, les résultats de ces études présentent une hétérogénéité [414].

### 3. Objectifs de la mesure de la qualité de vie :

D'après les chercheurs, les principales raisons pour la mesure de la qualité de vie chez les patients atteints de cancer sont :

- Des besoins en réhabilitation.
- Comme un paramètre dans l'évaluation des résultats de traitement.
- Comme un facteur prédictif de réponse à un traitement futur.

#### 4. Dimensions de la qualité de vie :

Selon Schipper et Levitt, la qualité de vie est composée de quatre facteurs :

- La fonction physique et la fonction permettant de travailler.
- L'état psychologique (absence de dépression, d'anxiété, etc....).
- La sociabilité (la capacité à maintenir des interactions sociales).
- Le confort somatique (absence de douleur, de gêne, etc....).

D'autres dimensions ont été distinctes, telles que le sentiment d'être globalement satisfait de sa vie et la capacité à s'impliquer dans des activités de loisirs personnelles.

Selon Aaronson, il a identifié six dimensions de la qualité de vie :

- Symptômes pathologiques et effets secondaires des traitements.
- État fonctionnel.
- Détresse psychologique.
- Interactions sociales.
- Sexualité et image corporelle.
- Satisfaction par rapport au traitement [419].

#### 5. Histoire de la qualité de vie :

L'échelle de Karnofsky est l'un des tous premiers moyens de mesure développés pour apprécier l'état général.

**En 1949**, Grâce à Karnofsky et Burchenal, le concept de qualité de vie a été introduit, dans le but se renseigner sur de nouvelles thérapies oncologiques, dont ils parlent que de la qualité de vie comme « l'amélioration subjective », qu'ils décrivent de la manière suivante :

*« L'amélioration subjective du patient est mesurée ou décrite dans les termes de l'amélioration de son humeur et de son attitude, de ses sentiments généraux de bien-être, son activité, son appétit, du soulagement de ses pénibles symptômes tels que la douleur, la faiblesse, la dyspnée ».*

**En 1975**, le terme « quality of life » a été introduit comme un mot-clé de Medical Subject Headings (MeSH; mot-clé) dans la base de données bibliographiques MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) de l'United States National Library of Medicine. Par la suite, des questionnaires ont été développés permettant d'évaluer des aspects de la qualité de vie, comme par exemple, le Sickness Impact Profile et le Nottingham Health Profile [416,420-421].

**Fayers et Jones (1983)**, le terme de la qualité de vie était mentionné dans plus de 200 articles publiés entre 1978 et 1980. Ensuite, la Food and Drug Administration aux Etats-Unis en **1984**, a imposé la mesure de la qualité de vie des patients pour la mise sur le marché d'une nouvelle molécule anti-cancéreuse.

**En 1987**, le groupe d'étude européen sur la qualité de vie de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a mis au point un premier questionnaire EORTC QLQ-C36. Les américains dirigés par Cella, mettent au point le Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) [422].

Ces deux questionnaires sont composés de questions générales sur les états physique, psychologique, et social. Aucune spécificité n'est encore présente dans ces questionnaires. Par la suite dans les années 1990, la notion de la qualité de vie est prise en considération par la majorité des essais cliniques en cancérologie.

En 1993, des améliorations seront apportées à ces deux questionnaires, EORTC QLQ et FACT. L'OMS a identifié, ainsi, la notion de qualité de vie relative à la santé comme une entité à part qui se concentre sur les effets de la maladie et des effets des traitements.

Dans les années 2000, la notion de la qualité de vie s'est élargie au concept des Patients Reported Outcomes, qui ont été définis par la FDA comme des mesures de l'état de santé et du traitement perçues par le patient et le terme « résultats rapportés par le patient » ou « patient-reported outcomes » (PROs) a été introduit comme un terme MeSH seulement en 2017. Puis elle devient de petit à petit dans la routine et les pratiques des chercheurs [416].

## **6. Évaluation de la qualité de vie :**

Les traitements et les maladies ont un impact sur la qualité de vie qui n'est pas toujours prévisible et ne correspond pas nécessairement à la gravité de la maladie perçue par le médecin. L'utilisation de questionnaires remplis par le patient est nécessaire, car la QdV ne peut être estimée que par le patient lui-même et non par le médecin. Il existe deux façons d'analyser la QdV : l'entretien psychologique et l'utilisation d'outils psychométriques sous forme de questionnaires [414].

### **6.1. Les entretiens psychologiques :**

Ils offrent la possibilité d'évaluer tous les aspects multidisciplinaires de la qualité de vie, mais sont difficiles à mesurer, peu reproductibles, difficiles à standardiser et impossibles à réaliser sur une grande population en raison des problèmes de disponibilité du psychologue et de subjectivité liée à celui qui organise l'entretien.

### **6.2. Les questionnaires de la qualité de vie :**

Ils sont des outils standardisés qui étudient différents aspects de la qualité de vie (état physique, psychologique...) en fonction des besoins de la personne. Les patients évaluent les différents aspects de leur maladie ou l'effet des traitements, mais pas toujours la qualité de vie. Ils offrent des éléments (questions spécifiques) auxquels le patient répond de manière binaire (oui/non), ou non (pas du tout /un peu /assez bien /bien /sans problème). Il est également envisageable d'employer des échelles visuelles similaires. Il est possible de réaliser ces questionnaires de manière autonome (le patient répond aux questions sans être assisté par un tiers), ou de les assister par un médecin, une infirmière ou toute autre personne. Il convient de souligner que la durée des consultations semble ne pas être croissante [423]. Il est difficile de remplir le questionnaire de la QdV pendant la consultation en cours, à distance de la radiothérapie [424-425]. Lors de l'utilisation d'essais cliniques, la nature subjective et pluridimensionnelle de la qualité de vie rend l'évaluation, l'analyse et l'interprétation des résultats de ces questionnaires difficiles. Une méthodologie rigoureuse est nécessaire pour analyser statistiquement la qualité de vie en relation avec la santé [426].

### **6.3. Les échelles génériques :**

Elles sont créées en utilisant des questionnaires réalisés auprès de la population générale, qu'elle soit bien portante ou malade. Ces évaluations demeurent autonomes en fonction de la maladie examinée, de sa gravité, du traitement et du profil des patients (âge, genre, origine ethnique). Elles offrent ainsi la possibilité de faire des comparaisons entre des maladies très variées. Bien qu'elles aient une mesure globale similaire, chacune possède ses propres caractéristiques [427-428]. Cependant, leur usage est restreint dans un contexte global, car ces questionnaires génériques ne renferment pas des éléments spécifiques d'une spécialité médicale ou d'une maladie spécifique. Ils présentent donc un désavantage en raison de leur manque de sensibilité pour repérer les variations faibles en ce qui concerne une prise en charge précise [414].

#### **6.4. Les échelles spécifiques :**

Elles sont en revanche adaptées à la maladie (ou aux problèmes spécifiques) d'une population spécifique dont on connait les caractéristiques. Les domaines particuliers peuvent inclure le cancer, toute maladie médicale, ou les fonctions urinaires, sexuelles, digestives, etc. Ces enquêtes, plus précieuses, offrent une analyse assez précise d'une maladie et conviennent mieux aux essais thérapeutiques et au suivi longitudinal d'un patient [414].

#### **7. Indications de l'évaluation de la qualité de vie :**

La qualité de vie est actuellement utilisée comme critère d'évaluation en recherche clinique. Son utilisation reste justifiée dans les essais thérapeutiques de phase III ayant pour objectif le choix entre deux traitements [429]. Elle permet de fournir des résultats valables en moyenne pour un groupe donné considéré comme référence (population cible), donc d'un intérêt collectif. Elle permet aussi d'apprécier si sa mesure pouvait améliorer les soins. L'évaluation régulière de la qualité de vie permettait une meilleure communication médecin/patient [430] et une meilleure connaissance des symptômes et des problèmes psychosociaux rencontrés par les patients. Enfin, elle est utilisée dans la prévention ou elle permet d'évaluer l'impact d'une campagne de dépistage, mais aussi d'évaluer l'efficacité des programmes de santé ou des pratiques de soins, il s'agit donc d'une étude médico-économique [430].

##### **7.1. Place de la QdV dans les critères de jugement en cancérologie :**

L'American Society of Clinical Oncology et la FDA la considère comme un critère important de jugement ou de comparaison après celui des critères principaux comme la survie globale. Cependant, elle est considérée comme un critère de jugement secondaire. Mais, dans certaines situations, en oncogériatrie, elle semblerait pertinente comme critère de jugement principal, ou en situation palliative. Elle pourrait être plus importante chez les sujets âgés que la durée de vie, en tenant compte de leurs comorbidités associées, la fragilité et de leur espérance de vie naturellement plus limitée.

En fin de vie, elle est considérée comme un critère de jugement majeur, dont l'objectif n'est pas de démontrer un bénéfice en termes de survie globale mais de maintenir une bonne qualité de vie. Par ailleurs, elle a été proposée dans des recommandations dans certaines localisations pour comme critère de jugement principal. De plus, elle pourrait remplacer la survie globale dans un contexte métastatique. [431-434].

##### **7.2. Place de la QdV au sein des essais cliniques en cancérologie :**

Dès les années quatre-vingt, la FDA conseille que tous les essais cliniques en cancérologie doivent inclure une évaluation de la qualité de vie, puis en 1992, Soba, dans une étude a montré la nécessité de considérer la QdV dans les essais cliniques de phase III en cancérologie. En comparant un nouveau traitement à un traitement standard, par le biais de QdV comme un critère de jugement. C'est pourquoi, la QdV est généralement intégrée comme critère secondaire dans les essais de phase III. Ainsi, en cas d'efficacité d'un nouveau traitement est comparable, une telle comparaison sur le bénéfice en termes de QdV seront importantes [435-437].

#### **8. Qualité de vie et cancer de la prostate :**

L'utilisation d'un questionnaire générique validé et d'un ou plusieurs questionnaires validés spécifiques portant sur les fonctions urinaires, sexuelles et intestinales est impérative pour une évaluation approfondie de la qualité de vie, les principaux exemples incluent le module de prostate EORTC QLQ PR [438] ou l'indice de cancer de la prostate de l'UCLA [439].

Les réponses à des questionnaires spécifiques sont cruciales pour évaluer les modifications potentielles induites par les interventions thérapeutiques. Ces questionnaires se différencient en fonction de leur nature descriptive ou évaluative dont les questionnaires descriptifs visent à décrire la qualité de vie d'une population et à établir des comparaisons avec d'autres groupes. Ils explorent de manière approfondie les aspects liés à la santé ainsi que les défis sociaux et financiers affectant la qualité de vie ; Ils ont tendance à être longs et à contenir un grand nombre d'item. Par contre les questionnaires d'évaluation, quant à eux, sont conçus pour identifier les changements survenus à la suite d'une intervention, ils sont conçus, adaptés à la pathologie spécifique considérée et présentent un certain niveau de sensibilité pour détecter les variations de la perception du patient au cours des différentes étapes de son parcours, ils sont des questionnaires plus courts [414].

## 9. Critères de validité d'un questionnaire de la qualité de vie :

Tout questionnaire est identifié et caractérisé par certains critères de qualité, dit psychométriques et métrologiques, Ainsi pour mesurer la qualité de vie, de façon simple, il faut utiliser des questionnaires validés, qu'ils doivent subir une série de tests et impose de tester le questionnaire dans plusieurs études, sur de nombreux patients [440]. Plusieurs critères sont ainsi évalués tels que la validité, la fiabilité en termes de précision, la reproductibilité, la cohérence, la sensibilité aux changements de l'échelle.

### 9.1. La traduction d'un questionnaire :

Tout questionnaire doit être adapté pour toutes les langues, une adaptation culturelle, linguistique s'impose, et enfin toute version obtenue doit aussi être validée selon la procédure et les recommandations de Beaton et al [441], dont la plupart sont en langue anglaise en Amérique du Nord ou dans certains pays d'Europe. Ils sont validés dans leur langue d'origine mais la validation en autres langues est souvent manquante. Une validation internationale des questionnaires permet leur usage dans des essais thérapeutiques multicentriques internationaux [442].

### 9.2. La validité du questionnaire : Il existe 4 types de validité :

- **La validité de contenu** est de vérifier les questions et l'échelle qui répondent aux objectifs de la mesure de la qualité de vie. Ainsi la qualité des questions doit être vérifiée par des experts extérieurs. Alors que la validité perçue, étudie la compréhension et l'acceptation du questionnaire par les patients, les difficultés de remplissage et le malaise de certaines questions.

- **La validité de critère**, on distingue : La validité concourante ; concerne la pertinence du contenu du questionnaire au niveau d'une dimension, estimée par comparaison à sa mesure par un autre questionnaire de QdV, déjà validé et spécifique de cette dimension et la validité de prédiction est la capacité de l'échelle à prédire la survenue des événements ultérieurs.

- **La validité de construction** concerne la capacité de l'échelle à mesurer les différents types de fonctions retenues (physique, psychique, social...).

- **La cohérence interne** est la corrélation selon laquelle les questions mesurent le même attribut, elles sont estimées et représentées par **le coefficient alpha de Cronbach** qui permet de jauger la qualité des échelles ou questionnaires. Plus la proportion de variance due à l'erreur de mesure est proche de 0, plus le coefficient de fiabilité interne (coefficient alpha de Cronbach) est proche de 1. Il est admis que ce score doit être supérieur à 0,7.

**Tableau n°15 :** Les niveaux de réalisabilité en fonction du coefficient alpha de Cronbach.

Coefficient alpha de Cronbach	Niveau de réalisabilité
Supérieur à 0,90	Excellent
0,80 - 0,89	Bonne
0,70 - 0,79	Acceptable
0,60 - 0,69	Questionnable
Inférieur à 0,59	Inacceptable

Le coefficient alpha de Cronbach varie de 0 à 1 et la cohérence interne est d'autant plus forte qu'il est proche de 1 [443].

- Entre 0 et 0,50 : les valeurs sont insuffisantes.
- Entre 0,50 et 0,70 : les valeurs sont limitées.
- Entre 0,70 et 0,99 : les valeurs sont élevées ou très élevées.
- **La validité factorielle** permet de vérifier si les questions sont beaucoup plus corrélées entre elles qu'avec les questions des autres dimensions.
- **La validité convergente** consiste à vérifier si les scores fournis par l'instrument sont corrélés avec les scores d'autres mesures. Il doit être supérieur ou égale à 0,4 [444].
- **La validité discriminante** repose sur les analyses de groupes extrêmes et sur des corrélations externes que l'on suppose faibles. Le score de chaque question doit être corrélé avec le score de sa sous-échelle qu'avec celui des autres sous-échelles [444].

### 9.3. Les qualités métrologiques d'un questionnaire :

Les questionnaires doivent être aussi avoir des qualités métrologiques.

**9.3.1. La sensibilité interindividuelle** consiste à mesurer les variations entre deux patients selon leurs caractéristiques bien définis. Par contre, la sensibilité au changement est de mettre en recherche les modifications chez un même patient.

**9.3.2. La spécificité** est la capacité de prendre en compte que le sujet qui doit être mesuré.

**9.3.3. La fiabilité ou la reproductibilité** est la capacité que les résultats soient comparables dans des situations identiques ou à 2 mesures à un intervalle de temps très court.

Les procédures statistiques sont :

- **Le coefficient de corrélation** prédit la stabilité des scores chez un même individu.
- **Le coefficient kappa de concordance** prédit la stabilité des scores obtenus par deux observateurs différents.
- **La mesure de consistance interne** : Le coefficient alpha de Cronbach qui est la corrélation attendue d'un test particulier avec une forme alternative quelconque de ce test contenant le même nombre d'items. Ce coefficient varie de 0 à 1 [414].

**Tableau n° 16** : la fidélité en fonction des valeurs de ICC (corrélation inter classe).

Valeur ICC	Interprétation de la fidélité
ICC $\geq$ 0,91	Très bonne
0,71 $\leq$ ICC $\leq$ 0,90	Bonne
0,51 $\leq$ ICC $\leq$ 0,70	Modéré
0,31 $\leq$ ICC $\leq$ 0,50	Médiocre
ICC $\leq$ 0,30	Très mauvais ou nulle

La valeur d'un ICC calculé sur un échantillon de sujets varie de 0 à 1, et la fidélité d'un questionnaire est d'autant plus grande que l'ICC est proche de 1 [443].

#### 10. Faisabilité et acceptabilité d'un questionnaire par les patients :

Même si les critères de validité d'un questionnaire sont validés, il doit être acceptable par les patients. Malgré leur utilisation pratique est simple, l'adhésion des patients est importante.

Le temps à remplir un questionnaire est limité par la bonne compréhension du patient. Toutefois, il est important de limiter le nombre de mesures en fonction des études et le choix d'examineur. En l'occurrence six mois et deux ans sont les délais raisonnables dans l'objectif de mesurer la qualité de vie après prise en charge thérapeutique d'un cancer localisé de la prostate. Le nombre des mesures et la longueur du questionnaire, le nombre d'items, le problème du langage et le refus des patients, peuvent aboutir au final à le remplir imparfaitement ou partiellement par le malade, même pour les demandes répétées de mesure à divers temps de son parcours [414].

#### 11. Choix d'un questionnaire sur la qualité de vie :

D'une façon générale, on note l'absence d'un questionnaire idéal pour évaluer la QDV. Elle ne peut pas être comparée entre les études qui n'utilisent pas le même questionnaire. Le FACT et le QLQ-C30, qui sont les questionnaires les plus utilisés, montrent qu'il n'est pas possible de remplacer l'un par l'autre et que la comparaison des résultats obtenus par les deux instruments est impossible [445].

L'inclusion d'un questionnaire doit respecter les critères suivants :

- a. Validation (évaluation des concepts prévus) pour un cadre et/ou un contexte particulier.
- b. Fiabilité (inter-évaluateurs, cohérence interne), garantissant des résultats cohérents en l'absence de modifications réelles.
- c. Pertinence des soins de routine à la fois au niveau individuel et au niveau de la population.
- d. Valeur pronostique pour la qualité de vie liée à la santé et corrélation avec d'autres paramètres cliniques [414,438].

#### 12. Mesure et interprétation des résultats des questionnaires :

##### 12.1. Mesure unique ou transversale :

La mesure est prise une seule fois qui correspond à une mesure instantanée sans comparaison antérieure, dans ce cas la réponse recherchée à double sens qui peut être donné selon la nature de la dimension concernée.

##### 12.1.1. La mesure porte sur la présence ou non d'un symptôme :

Souvent caractérisée par une dimension à item unique, elle permet de dire si ce symptôme est présent ou probable chez le patient. C'est le cas par exemple de la dimension «Insomnie» du QLQ-C30 qui

permet au patient de répondre par «pas du tout», «un peu», «assez», «beaucoup», à la question suivante : au cours de la semaine passée avez-vous eu des difficultés pour dormir ?

Parfois, cette dimension symptôme peut comporter plusieurs items avec un calcul de score et une définition des seuils d'interprétation de ce score. [446]

### **12.1.2. La mesure correspond à un score :**

Dans ce cas, même si un sens global peut être donné à un score, l'interprétation clinique reste problématique.

### **12.2. Mesures répétées ou longitudinales :**

Dans ce cas l'interprétation se fait par le calcul de la différence entre deux scores de QDV, ou une différence d'expérience de QDV chez un patient. En effet, cette différence statistique est liée à la taille de l'échantillon, il est nécessaire de déterminer la différence de score la plus faible pour laquelle le patient perçoit un changement.

Soit cette Différence Minimale Importante (DMI) est définie comme « la plus petite différence de score dans le domaine d'intérêt que le patient perçoit comme bénéfique ou délétère et qui conduirait, en l'absence d'effet secondaire notable et de coût excessif, à un changement dans la prise en charge du patient » [447].

Soit cette différence peut également être exprimée à l'échelle d'un patient, la définition du répondeur [448]. Cette différence n'est pas une valeur fixe pour un instrument de mesure de la QDV donné. Sa variabilité dépend du score de la QdV initial dans l'étude, du contexte de l'étude et de la méthode employée pour sa détermination [449].

### **12.3. Interprétation des résultats du questionnaire :**

Elle implique l'analyse des scores obtenus selon différentes dimensions. Une dimension (domaine) englobe un ensemble de questions qui mesurent collectivement la même entité ; aspect de la qualité de vie, à l'aide d'un questionnaire contenant plusieurs dimensions, lorsqu'un seul indicateur évalue différentes facettes de la qualité de vie, il est considéré comme multidimensionnel, et les résultats peuvent être représentés soit par des scores pour chaque dimension soit par un score global et singulier pour l'ensemble du questionnaire.

La « notation » n'est pas une simple somme des notes obtenues pour chaque question ou dimension, en plus, des pondérations subjectives ou statistiques entre les scores et les méthodes prédéfinies de traitement des données manquantes peuvent exister.

En règle générale, un guide ou un logiciel de « notation » est fourni pour chaque questionnaire [450]. Dans les études comparatives, il est essentiel de comprendre la progression des scores individuels et du score global, s'il est disponible, pour obtenir des informations supplémentaires. De plus, l'examen des scores de personnes en bonne santé et de patients confrontés à des circonstances similaires est intrigant. Il est possible de fournir un résumé des résultats du questionnaire pour chaque patient.

L'évaluation de la qualité de vie des patients se fait selon les recommandations d'interprétation des résultats proposées par King, Ils s'agissent soit une différence de 10 ou plus sur l'échelle de 0 à 100 points est considérée comme une différence significative et celle de 20 points est considérée comme très significative, alors une différence même de 5 points est considérée comme un changement de la QdV, soit une amélioration ou détérioration [451].

**L'interprétation clinique est réalisée par :**

✓ En comparaison à des valeurs d'une population de référence : alors les valeurs de score sont comparées à une valeur de référence calculée sur la population générale ou sur une population spécifique (questionnaire spécifique).

✓ Soit par des seuils d'acceptabilité ou d'importance clinique : où le seuil d'acceptabilité symptomatique appelé en anglais PASS (*Patient Acceptable symptomatic State*) [452]. L'estimation du PASS peut se faire par le calcul de la moyenne des scores chez les patients classés comme ayant un niveau de QdV acceptable. Le PASS peut être également déterminé en utilisant un modèle de régression linéaire avec le score comme variable à expliquer (Y) et la réponse comme variable explicative à 2 modalités (par exemple : oui/non). Le coefficient de régression correspondant à la comparaison de la modalité « oui » et à la modalité « non » est défini comme étant le PASS.

✓ Soit par un seuil d'importance clinique appelé en anglais TCIs (*Threshold for Clinical Importance*) : l'estimation du TCIs se fait par l'analyse de la courbe de ROC qui permet de choisir un seuil de score optimal ayant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité afin de minimiser le nombre de patients mal classés [435-436], [453].

**13. Développement de questionnaire l'EORTC QLQ-C30.3 :**

L'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (*EORTC*) a été fondée en 1962 à Bruxelles en tant qu'organisation internationale à but non lucratif. Son objectif est de diriger, développer, coordonner et encourager la recherche en le domaine du cancer.

En 1980, l'EORTC créa le Quality of Life Group, qui lance en 1986 une recherche programme visant à développer une approche intégrée et modulaire pour évaluer la qualité de vie des patients participants à des essais cliniques sur le cancer. Cela a conduit au développement de la version actuelle de l'EORTC QLQ-Core-30 (Europe Organisation de recherche et de traitement du cancer Quality of Life Questionnaire Core 30), qui est utilisé pour évaluer la qualité de vie dans tous les types de cancer.

La première version du questionnaire a été créée en 1987 sous le nom de EORTC QLQ-C36 et contenait 36 éléments, la deuxième version du questionnaire, contenant 30 questions, soit la version EORTC QLQ-C30 1.0, était plus utilisé dans les études menées par Aaronson et al. [419]. La version suivante était le questionnaire EORTC QLQ-C30 (+3), qui recommande de corriger des questions supplémentaires liées au fonctionnement des patients dans la société et dans la santé générale. Cependant, ceci était une version transitoire, car, **en 1997**, l'utilisation de la version 2.0 avec 30 éléments a été réalisée, [454]. La version de questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3.0, diffère du précédent dans la notation de certaines questions et le contenu de l'une des questions ; et c'est la version utilisée actuellement [371]. Le développement par le Groupe Qualité de Vie d'outils complétant le questionnaire de base, plus précisément, dans les années 1990, des modules ont été développés pour compléter le questionnaire de base avec des questions sur des types spécifiques de cancer, c'est-à-dire les symptômes spécifiques liés au cancer, le côté effet traitement et aspects supplémentaires de la qualité de la vie, liés à la maladie ou au traitement [455]. Cet auto-questionnaire est mis au point en différentes langues ; son adaptation pour son utilisation, reste une étape importante, car elle la validité de contenu, plus l'adaptation reste plus économe en temps, et permet des comparaisons Internationales.

### 13.1. Questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3.0 :

Il est spécifique du cancer et permet d'évaluer l'impact des stratégies de traitement sur la qualité de vie avec un aspect multidimensionnel. Il est composé de :

✓ **Des échelles fonctionnelles** (capacité fonctionnelle, capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir, état émotionnel, capacité cognitive, capacité à maintenir les relations sociales).

✓ **Des échelles de symptômes** (fatigue, nausées et vomissements, douleur), d'autres symptômes habituellement rencontrés chez les patients atteints de cancer (dyspnée, insomnie, manque d'appétit, constipation, diarrhées, difficultés financières).

✓ **Une échelle de santé globale** et de qualité de vie globale [419], elles sont codées avec les mêmes catégories de réponses pour chaque item à savoir « Pas du tout », « Un peu », « Assez » et « Beaucoup ». **Voir annexe n°: 8-9.**

Un score brut ensuite est alors calculé à partir de ces données, et à partir de la formule suivante :

❖ **Pour toutes les échelles ;** le score brut est la moyenne des différentes réponses des items [457] :

$$SB = (I1 + I2 + I3 + \dots + In) / n$$

Les scores bruts sont normalisés linéairement pour avoir une échelle de 0 à 100, en suivant les formules de calcul :

❖ **Pour les échelles fonctionnelles :**

$$Score = \{1 - [(SB - 1) / range]\}$$

❖ **Pour les échelles de symptômes et échelle de santé globale :**

$$Score = \{(SB - 1) / range\}$$

L'étendue (range) est la différence entre les réponses minimales et maximales possibles.

**Les scores** des différentes échelles sont compris entre 0 et 100, dont l'analyse du score de l'état de santé global de la qualité de vie (QdV) proche de **100** indique une QdV proche de la **bonne santé**. Et de même, un score d'une échelle fonctionnelle proche de **100** représente un niveau proche de la **mauvaise capacité**. Par contre, un score proche de **100** pour une échelle de symptômes représente un niveau **élevé de problèmes** [457].

**13.2. Le questionnaire QLQ-PR25 :** est un module de questionnaire spécifique au cancer de la prostate. Il est conçu pour compléter le questionnaire QLQ-C30, il se concentre sur l'évaluation des effets secondaires du traitement [458]. Le questionnaire est regroupé en échelles de symptômes et échelles fonctionnelles. Il compose des items qui permettent d'évaluer les symptômes urinaires (neuf items), les symptômes intestinaux (quatre items), les symptômes liés au traitement (six items) et le fonctionnement sexuel (six items). **Voir l'annexe n°11-12**

Un score brut ensuite est alors calculé à partir de ces données, à partir de la formule suivante [457] :

Pour toutes les échelles ; le score brut est le moyen des différentes réponses des items

$$SB = (I1 + I2 + I3 + \dots + In) / n$$

Le score est calculé en fonction de leur range et ainsi suivant les formules suivantes :

❖ **Pour les échelles fonctionnelles : Score =  $\{1 - [(SB-1) / \text{range}]\}$**

❖ **Pour les échelles de symptômes : Score =  $\{(SB-1) / \text{range}\}$**

### 13.3. Autres questionnaires utilisés :

➤ **Le questionnaire IPSS** : (*International-Prostate Symptom Score*) est utilisé pour évaluer les problèmes urinaires liés à l'hyperplasie bénigne de la prostate. La traduction française de ce questionnaire anglo-saxon a été validée. Il se compose de 7 items avec des scores allant de 0 à 5, ce qui donne un score total compris entre 0 et 35 ; l'inconfort minimal est représenté par 0 et l'inconfort maximal par 35 [459].

➤ **Le questionnaire FACT G3** : *Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT-G* avec la version générale et ses modules spécifiques évalue le bien-être émotionnel, psychologique, les dimensions physiques, familiales, sociales et relationnelles dans la démarche de soin [422].

➤ **Le questionnaire FLIC** : *Functional Living Index Cancer*, compte 22 items et évalue les dimensions physiques, psychologiques et relationnelles. Le FLIC est, comme le QLQ-C30 et le FACT-G, une échelle générale du cancer mais pas des modules spécifiques en oncologie [460].

➤ **L'IIEF** est le questionnaire utilisé pour l'évaluation des troubles de l'érection, composé de 15 questions, mais la version abrégée de 5 questions L'IIEF-5 reprend de l'IIEF quatre questions portant sur la fonction érectile et une question portant sur la satisfaction sexuelle [461].

➤ **Une adaptation du questionnaire de l'International Continence Society** : est l'outil utilisé pour assurer l'évaluation de l'incontinence [462]. Les questions concernent les fuites à l'effort, spontanées, nocturnes et l'impact sur l'habillement et le port de protections.

➤ **Le questionnaire SF-36** : est l'un des questionnaires internationalement, de type générique. L'échelle SF-36 permet ainsi la comparaison avec d'autres pathologies et la référence à une population en bonne santé. Il ne contient pas d'item spécifique d'une maladie. Ce questionnaire a été développé dans les années 1980 aux USA [463].

➤ **Le PCI ou UCLA prostate cancer index** : explore la fonction urinaire, la fonction intestinale, la fonction sexuelle et la préoccupation [438].

### 14. Limites des questionnaires de la qualité de vie :

La complexité de la définition de la qualité de vie et les variations dans l'application pratique des questionnaires sur la qualité de vie posent des défis importants, limitant leur utilité dans les essais cliniques [464]. L'absence de normalisation empêche l'analyse de l'information et la réalisation de méta analyse, renforçant ainsi la puissance statistique [465]. L'évolution de l'état des patients explique également les réponses incomplètes au questionnaire, empêchant les pratiques cliniques de se concentrer uniquement sur l'amélioration de la qualité de vie [466-467]. Les auto-évaluations subjectives mettent en doute la fiabilité ; cependant, l'objectivité évaluée par les cliniciens permet de réduire l'hétéro-évaluation, la sous-estimation des symptômes et la dépendance à l'égard de l'observateur [468-469].

### 15. Développement des PROs (résultats rapportés par les patients) et PROMs (mesures des résultats rapportés par les patients) :

#### 15.1. Émergence des PROs et des PROMs :

Afin de mieux évaluer les impacts du traitement sur le fonctionnement et le bien-être des patients atteints de cancer, des questionnaires sur les indicateurs de résultats rapportés par les patients (PROs) et les mesures des résultats rapportés par les patients (ProMS) ont été développés. Les PROMs,

complétés par les patients, fournissent un score qui oriente les cliniciens sur les symptômes ou les affections spécifiques liés au cancer du patient [470]. Les PROMs sont toutes les affections signalées par les patients au moyen d'un outil d'auto-évaluation sans interprétation professionnelle, couvrant les symptômes physiques, les effets secondaires du traitement ou les problèmes psychosociaux [471].

### **15.2. Importance de l'utilisation des PROs et de leurs indications :**

Les PROs prennent en compte les perceptions des patients à l'égard des traitements, facilitent la gestion des symptômes, améliorent la communication avec les professionnels de santé et influencent potentiellement la survie des patients [472]. Dans l'évaluation des patients, les PROs jouent un rôle crucial dans les modèles de médecine personnalisée [473]. Les EORTC QLQ-C30, FACT-G et MOS sont des questionnaires génériques clés utilisés dans les essais oncologiques de phase III [474].

### **15.3. Limites actuelles des PROs et leurs contraintes :**

Malgré les avantages susmentionnés des PROs, leur mise en œuvre présente des limites. Trois contraintes principales ont été identifiées par Nguyen et al. [475].

1. En ce qui concerne les patients, le remplissage des questionnaires peut prendre beaucoup de temps et être perçu négativement par les patients qui ne saisissent peut-être pas pleinement l'importance des PROs. De plus, un manque d'observance ou une incapacité à terminer les PROMs en raison de la détérioration de l'état de santé du patient peuvent être observés, Impliquer les membres de la famille dans le processus d'achèvement des PROMs peut aider dans de tels cas.

2. En ce qui concerne les professionnels de santé, l'éducation des patients sur l'utilisation des PROs et l'interprétation/administration des données collectées peuvent prendre beaucoup de temps.

3. En termes de services, les défis incluent l'intégration des PROs dans les pratiques cliniques actuelles, la nécessité de disposer de personnel spécialisé et l'insuffisance de l'infrastructure technologique pour rationaliser la collecte de données. Les coûts associés, souvent élevés, qui nécessitent un engagement important de la part des services de santé constituent un obstacle majeur à la mise en place de PRO.

### **15.4. Avenir des PROs :**

L'avenir des PROs est notamment façonné par l'émergence des ePROs, les versions électroniques des questionnaires, promettant une collecte de données améliorée, en particulier pour les patients, via des applications mobiles sur le Web [476].

En radiothérapie, les ePROs en temps réel permettront d'évaluer systématiquement le bien-être des patients et de discuter rapidement de l'apparition ou de la progression des symptômes lors des consultations hebdomadaires [477]. Les PROMs et les ePROs trouvent progressivement leur place dans les parcours de soins des patients, en raison de leur simplicité (questionnaires en ligne ou sur des appareils choisis par les professionnels de santé) et de la possibilité d'interventions en temps réel (les ePROs peuvent être liés aux dossiers médicaux électroniques pour envoyer des alertes par e-mail sur l'évolution du bien-être des patients) [478]. À l'avenir, l'utilisation combinée des PROMs et de l'intelligence artificielle devrait améliorer leur efficacité et leur utilité.

## CHAPITRE V : ÉVALUATION ÉCONOMIQUE.

### **1. Considérations économiques générales :**

L'évaluation économique des coûts des maladies englobe les dépenses directes et indirectes supportées par les patients et la société dans son ensemble, dont les coûts directs représentent la valeur des services de santé ou des ressources utilisées en l'absence de maladie, y compris les consultations médicales, les soins hospitaliers, les médicaments, les tests de laboratoire et la recherche. À l'inverse, les coûts indirects comprennent la baisse de productivité liée à la diminution de la capacité de travail causée par la maladie et les pertes économiques résultant d'une mortalité prématurée, ainsi, une distinction peut être faite entre les coûts liés à la morbidité et ceux associés à la mortalité [479-480].

### **2. Études d'évaluation économique :**

Il existe quatre catégories principales d'études d'évaluation économique :

#### **2.1. Études de minimisation des coûts :**

Appliquées lorsque les stratégies étudiées, sont différentes uniquement en termes de coûts encourus.

#### **2.2. Études de rentabilité :**

Utilisées pour identifier la stratégie générant une efficacité optimale pour un coût donné ou pour atteindre un objectif médical spécifique à moindre coût.

#### **2.3. Études coût-utilité :**

Un sous-ensemble d'analyses de rentabilité axées sur les résultats obtenus.

#### **2.4. Études coûts-bénéfice :**

Visent à déterminer le bénéfice net pour la société, d'une nouvelle approche thérapeutique. Ce type d'évaluation remet de l'analyse coût-efficacité, car il implique l'expression de tous les coûts et de tous les résultats en termes monétaires.

### **3. Estimation des coûts :**

Selon l'International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR), (*le coût d'une maladie est défini en termes de coûts directs, coûts indirects et coûts intangibles*) [481].

Donc, l'évaluation des coûts comprend trois composantes principales : les coûts directs, les coûts indirects et les coûts intangibles, ainsi que les dépenses évitées grâce au traitement sont considérées comme un reflet partiel des avantages obtenus.

#### **3.1. Coûts directs :**

Regroupent les ressources utilisées pour la prise en charge d'une maladie, certaines se traduisant par des avantages si elles sont évitées grâce au traitement [481] :

##### **3.1.1. Coûts médicaux directs :**

Englobent divers éléments, notamment la consommation de médicaments, l'utilisation des ressources médicales (telles que l'hospitalisation, les consultations avec les médecins, les tests de laboratoire, les coûts associés à la gestion des effets secondaires, etc.) [482].

##### **3.1.2. Coûts non médicaux directs :**

Concernent le transport des patients dans le cadre de leur traitement médical, les soins à domicile et l'assistance fournie par des bénévoles, etc...

#### **3.2. Coûts indirects :**

Se traduisent par des pertes de productivité à l'échelle macro-économique impliquant le patient, son environnement immédiat, le temps libre perdu par le patient et ses proches [479,483].

### 3.2.1. Coûts indirects (bénéfices) :

Peuvent être intégrés à une étude de recherche si l'approche thérapeutique choisie ou la maladie spécifique justifie leur inclusion. Car les raisons qui sous-tendent la prise en compte et le calcul de ces coûts doivent être clairement justifiés, et leurs résultats doivent être présentés séparément des coûts directs [484].

### 3.3. Coûts intangibles :

Ils renvoient à la douleur et à la souffrance physique et psychologique imposées par la maladie et les interventions de soins de santé [479].

Les coûts directs sont différents par rapport aux coûts indirects et intangibles, car ces derniers sont difficiles à appréhender de point de vue monétaire [485]. À titre d'exemple, pour calculer la perte de productivité par personne, il faut multiplier (le nombre de jours d'absence du travail par le nombre d'heures de travail par jour puis par le taux horaire), et calculer la durée d'année perdue pour les personnes décédées [486].

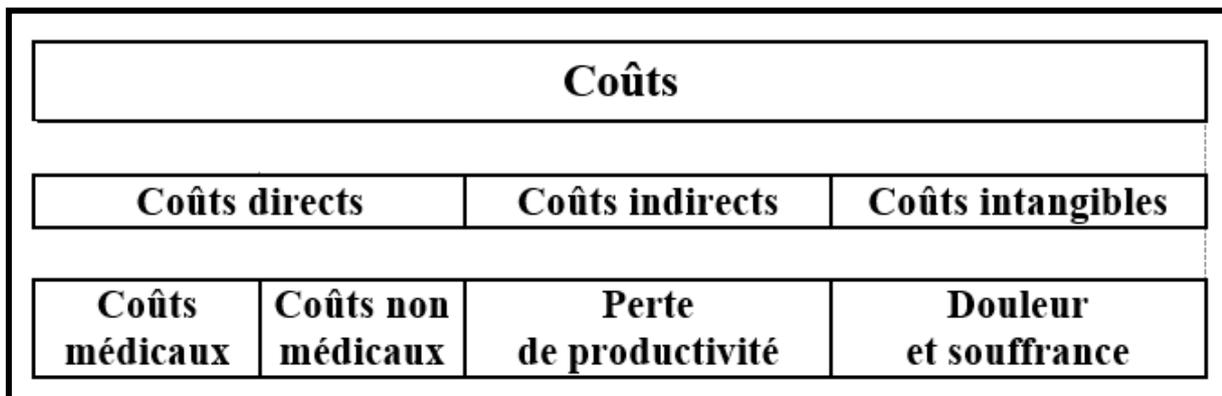


Fig.34 : Schéma représentatif du coût total d'une maladie.

## 4. Coûts liés au cancer de la prostate :

### 4.1. Coûts directs du cancer de la prostate :

Les dépenses directes liées au cancer de la prostate devraient être prédominantes en raison de la lenteur de sa progression et de sa prévalence chez les hommes âgés, par opposition aux coûts indirects liés à la maladie et à la mortalité [480].

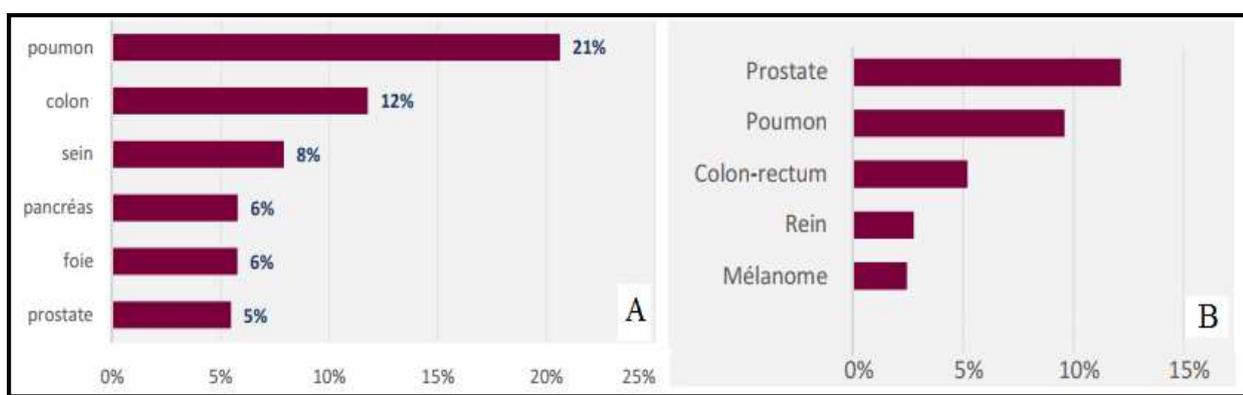
Aux États-Unis, des estimations antérieures indiquaient que les dépenses de traitement du cancer de prostate localisé se situaient entre 10 000 et 20 000 dollars par patient, tandis que les coûts pour les stades avancés variaient de 30 000 à 100 000 dollars par patient [487]. Une analyse réalisée par un organisme de maintien de la santé a suggéré un coût des soins initiaux de 1500 dollars par mois (en 1992) pour les patients âgés de 65 à 79 ans au cours du premier semestre suivant le diagnostic. Les soins continus s'élevant en moyenne à 500 dollars par mois. Par contre, les coûts des soins de fin de vie ont grimpé à plus de 2700 dollars par mois au cours des dernières années, en raison du stade du cancer, de l'âge du patient et de maladies concomitantes [488].

L'estimation du coût de la prise en charge du cancer de la prostate a connu d'importantes transformations entre les années 1980 et aujourd'hui. Une étude réalisée en Suède a mis en évidence une augmentation notable des coûts de traitement, qui sont passés de 20 millions d'euros en 1991 à 65 millions d'euros en 2002, due à l'adoption de nouvelles techniques de diagnostic et de nouvelles modalités de traitement. À mesure que le cancer progresse, les coûts directs évoluent de manière inhérente. Environ trente pour cent des cancers localisés en cours de traitement évolueront d'ici à 5-

10 ans, ce qui entraînera des charges financières supplémentaires. Cependant, les recherches spécifiques sur les complications liées aux traitements et à la progression du cancer, telles que l'incontinence, la dysfonction érectile et les problèmes osseux, restent rares dans la littérature [489].

Selon le rapport publié en 2020, sur l'analyse économique des coûts du cancer en France : Le coût du cancer en France s'élève à 18,3 milliards d'euros en 2017, soit une hausse de 48% depuis 2004. Ainsi, entre 2004 et 2017, et les dépenses de soins du cancer ont augmenté de plus de 50%. Pour faire face à la problématique du cancer, ils ont investi dans des campagnes de prévention et de dépistage ainsi que dans la recherche. En 2017, ces dépenses en amont se sont élevées à 934 millions d'euros dont 693 millions d'euros pour la seule recherche.

Plus de 50% des arrêts sont dus aux 4 principaux cancers : sein (18%), poumon (14%), **prostate** (12%) et colorectal (8%) et plus de neuf années de vie sont perdues (en 2017) à cause du cancer de la prostate.



**Fig.35** : Principaux cancers en termes de pertes de production tout sexe confondu (A) et chez l'homme (B).

#### 4.1.1. Coûts des traitements curatifs du cancer de la prostate : le cas de la radiothérapie externe :

La radiothérapie entraîne un coût de traitement hospitalier initial moyen d'approximativement 7 600 Dollars (source : Institut Curie, Paris). De nos jours, la radiothérapie est rarement prescrite en tant que traitement unique, elle est souvent associée à une hormonothérapie à court ou à long terme, et dont l'évolution des techniques de la radiothérapie ne cesse de se développer ; ce qui impose pour les recherches à venir sur le coût de la radiothérapie devront donc tenir compte de cet aspect et surtout comme un critère de comparaison.

L'étude de Bauvin et Molinier a révélé que les dépenses liées à l'initiation d'une radiothérapie localisée pour un patient s'élevaient à 65 486 F (13 502 \$, 10 075 dollars), avec seulement 40 300 F attribués au coût initial de l'hospitalisation (comprenant 35 séances de radiothérapie ambulatoire) et aux complications. Il convient de noter qu'environ 35% des coûts étaient liés au transport [490].

Une étude réalisée en Norvège a montré que le coût annuel de la RT s'élevait à 14 700 dollars, celui de la curiethérapie à 12 000 dollars et celui de la prostatectomie totale à 10 700 dollars [491]. Inversement, Brandeis et coll. Dans une étude menée aux États-Unis a révélé que le traitement le plus coûteux était la combinaison de la chirurgie et de la RT (31 329 dollars). De plus, le coût de la prostatectomie totale dépassait celui de la radiothérapie seule (19 019\$ contre 15 937\$ ;  $p = 0,05$ ) ou de la curiethérapie seule (15 301\$ ;  $p = 0,05$ ) [492].

#### **4.2. Coûts indirects du cancer de la prostate :**

L'évaluation économique des avantages du traitement peut être abordée à l'aide de différentes méthodologies, dont deux principales se distinguent : le capital humain et la volonté de payer. L'approche du « capital humain » quantifie la valeur de vie d'un individu en résumant les flux de revenus qu'il générerait s'il avait un emploi. Cette méthode met l'accent sur la productivité et attribue des valeurs variées aux individus, ce qui soulève des inquiétudes quant aux changements de santé dus à des modifications du comportement ou à de nouvelles thérapies. Cette méthodologie est perçue comme l'évaluation intrinsèque des risques sanitaires ou des risques de décès [493-496]. Malheureusement, l'application de ces techniques pour évaluer les coûts indirects dans le contexte du cancer de la prostate est particulièrement absente de la littérature médico-économique.

#### **5. Intérêts de l'estimation des coûts :**

- ✓ L'analyse médico-économique sert d'aide à la décision, nécessitant une interprétation contextuelle des résultats concernant la mise en œuvre des stratégies médicales.
- ✓ Cette approche facilite une estimation quantitative de divers paramètres, ce qui permet une comparaison objective de divers programmes.
- ✓ Bien que ces analyses ne remplacent pas le jugement clinique ou les décisions politiques, elles constituent un instrument scientifique dans la boîte à outils mise à la disposition des professionnels de santé et des décideurs politiques [497].

#### **6. Libérations des machines en radiothérapie :**

De nouvelles orientations de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) sur l'acquisition de matériel de radiothérapie pourraient améliorer l'accès à cette option de traitement du cancer qui fait encore défaut dans de nombreuses régions du monde. Les nouvelles orientations techniques visent à faire en sorte que le matériel de radiothérapie soit adapté au pays et aux différents environnements des établissements de soins, que le traitement soit administré en toute sécurité, que la qualité soit préservée et les services soient durables. Sachant que plus de 50% des personnes atteintes de cancer nécessitent une radiothérapie dans le cadre des soins du cancer, cas de cancer de la prostate. Pourtant, l'accès à la radiothérapie est insuffisant, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [498].

#### **6.1. Temps d'attente pour une radiothérapie :**

Le temps d'attente pour une radiothérapie est un pourcentage de patients traités dans le délai de référence. Cet indicateur mesure le pourcentage de patients d'une province qui ont subi leur première radiothérapie dans les 28 jours (délai de référence) suivant la date à laquelle ils étaient prêts à être traités. Il correspond à l'intervalle écoulé entre la date à laquelle l'oncologue a décidé, après avoir consulté le patient, que celui-ci est prêt à suivre une radiothérapie et la date du premier traitement.

Le temps d'attente commence lorsque le patient est prêt à suivre le traitement, et non à compter de la décision de traiter le patient, puisqu'une chirurgie et/ou une chimiothérapie sont généralement nécessaires avant une radiothérapie [498].

## 6.2. Calcul de temps d'attente :

Le pourcentage de patients traités dans le délai de référence en divisant le nombre de patients traités dans le délai de référence par tous les cas, multiplié par 100. En d'autre manière, le pourcentage des patients traités dans le délai de référence se calcule par la formule suivante : [498]

### Le pourcentage des patients traités dans le délai de référence

$$= \frac{\text{Nombre total de patients traités dans le délai de référence dans toutes les provinces}}{\text{Nombre total de traitements reçus}} \times 100$$

La distribution des temps d'attente correspond au pourcentage des patients en radiothérapie qui ont attendu 2 semaines ou moins, de 2 à 4 semaines, de 4 à 6 semaines, et plus de 6 semaines. Les patients qui n'ont pas encore reçu le service sont exclus du calcul de l'indicateur.

De nombreux facteurs influent sur les temps d'attente, par exemple, la disponibilité des ressources, l'efficacité des établissements, les effets saisonniers, les volumes, le choix des patients, l'état des patients, ainsi que la complexité des soins et des traitements de suivi. Cet indicateur permet de comprendre l'accès aux soins [498].

# **MATÉRIELS ET MÉTHODE**

## **CHAPITRE VI : PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE.**

### **1. Problématique :**

Le cancer de la prostate présente un problème majeur de santé publique. Selon Globocan 2022, il est le 2<sup>ème</sup> cancer de l'homme à l'échelle mondiale, Après celui du poumon avec une fréquence de 7,3% de tous les cancers masculins [1], il occupe la 8<sup>ème</sup> place, en termes de mortalité [1]. Il se caractérise par une répartition géographique, il est fréquent dans les pays développés, avec un taux de mortalité basse, due au dépistage, le diagnostic à un stade précoce et /ou progrès thérapeutiques. [2].

En Algérie, selon les données 2021-2022 du réseau national des registres du cancer, il occupe la 2<sup>ème</sup> place et il représente 14,2% de tous les cancers masculins, après le cancer colorectal [3]. Selon les données épidémiologiques du registre de la région de l'Est et Sud-Est de l'Algérie, en 2022, il se place à la 2<sup>ème</sup> position avec 14,6% de l'ensemble des cancers, après le cancer colorectal [4].

Selon le registre du cancer de Sétif [5], en 2020, il occupait la 4<sup>ème</sup> place, après les cancers du poumon, colorectal, lymphomes, avec une incidence brute de 14,5 pour 100 000 habitants et une incidence standardisée de 7,8 pour 100 000 [4-6].

Le cancer de la prostate est le plus souvent découvert devant une élévation de la valeur du PSA sérique total ou une anomalie de la consistance de la prostate détectée au toucher rectal ou à l'examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement chirurgical d'un adénome de la prostate [7].

Les cancers de la prostate surviennent majoritairement chez des patients de plus de 70 ans souvent atteints de graves maladies associées au tabagisme, et donc non candidats à une chirurgie lourde qui met en jeu leur pronostic vital [7].

La radiothérapie occupe une place importante dans la prise en charge des cancers localisés de la prostate, du faible risque au risque élevé [8]. Elle permet de délivrer une forte dose, supérieur à 72 Gy, à raison de 1,8 à 2 Gy par fraction, qu'elle soit seule ou associée à une hormonothérapie, et représente un traitement efficace des cancers de la prostate au prix d'une toxicité modérée, essentiellement vésicale, rectale et sexuelle [8].

La radiothérapie conformationnelle par modulation de l'intensité (RCMI) permet de réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conformationnelle 3D à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée aux volumes cibles en épargnant les organes à risques. En plus l'escalade de dose a permis une amélioration des résultats carcinologiques de la radiothérapie au prix d'une augmentation du temps de traitement par patient.

La radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT), fournit aux médecins et aux manipulateurs un outil de contrôle très précis permettant de comparer plus aisément, avant la délivrance des faisceaux, le positionnement du patient avec le positionnement théorique défini au scanner de repérage et de faire les réajustements nécessaires avec une précision supérieure à celle offerte par les techniques utilisées actuellement (Images Portales).

Les progrès des techniques d'irradiation, capables de délivrer de plus fortes doses par séance, ont permis le développement de l'hypo-fractionnement dont le principe consiste à délivrer une dose biologique équivalente (Gy) identique, voire supérieure à un schéma standard, tout en diminuant le nombre de séance (étalement) et en augmentant la dose délivrée (Gy) par séance.

Les objectifs attendus de l'hypo-fractionnement par rapport à un schéma standard de 1,8 à 2 Gy par séance sont d'améliorer le contrôle local en augmentant la dose biologique équivalente délivrée,

de diminuer la radio-toxicité, de réduire la durée et les coûts de traitement tout en facilitant l'accès des patients à la radiothérapie [9].

Il importe de séparer clairement les schémas d'hypo-fractionnement dits « modérés », utilisant des séances de l'ordre de 2,5 à 3–4 Gy, et les protocoles d'hypo-fractionnement qualifiés « d'extrêmes », qui utilisent des séances de 7 à 10 Gy, dans la grande majorité des cas avec des techniques stéréotaxiques modernes. [9].

La radiothérapie hypo-fractionnée est donc présentée comme une solution pour améliorer l'accès au soin (réduit le temps de traitement par patient, et donc augmente le nombre de patients traités par machine) tout en améliorant la qualité de soin.

L'hypo-fractionnement autorise la diminution du nombre de séances d'irradiation et donc par conséquence, il réduit la durée et le coût de traitement. Enfin, l'augmentation du nombre de patients traités par machine, facilite l'accès à la radiothérapie et réduit les délais d'attente [10].

L'objectif des études qui ont délivré une irradiation selon le mode hypofractionnée était de réduire le nombre de séances, et cela pour deux raisons principales :

- La surcharge des services de radiothérapie et les délais d'attentes prolongées difficilement acceptables.
- L'éloignement géographique des unités de radiothérapie disponibles.

De ce fait, L'hypo-fractionnement n'est pas une idée neuve en radiothérapie [11]. L'utilisation de doses supérieures à 1,8-2 Gy par séance, selon le mode classique a été proposée à plusieurs reprises au cours de l'histoire de la radiothérapie.

Les propositions d'hypo-fractionnement furent relancées en 1999 sur de nouvelles données purement radiobiologiques. Duchesne et Peters ont démontré que le cancer prostatique, du fait de sa prolifération lente, voire très lente, semblait davantage s'assimiler aux tissus issus des complications tardives qu'à ceux issus des complications précoces, et pourrait donc présenter un rapport alpha/bêta bas [12].

Brenner et Hall, en se basant sur l'égalité (qui peut être discutée) des résultats obtenus par 60 à 85 Gy en irradiation externe et 100 à 160 Gy en curiethérapie de bas débit de dose, ont calculé un rapport alpha/bêta de 1,5 Gy (avec un intervalle de confiance à 95% de 0,8 à 2,2 Gy) pour le cancer prostatique, une valeur plus basse que celle couramment admise pour les tissus sains responsables des complications tardives [13].

Toute une série de travaux ultérieurs semblent venir confirmer, à quelques variations près, les résultats de Brenner et Hall [13]. Si l'on accepte les valeurs très basses du rapport alpha/bêta de ces études (généralement entre 1,2 et 1,5 Gy), les conséquences sont loin d'être triviales.

En effet, un rapport alpha/bêta du cancer de la prostate inférieure à celui des tissus exposés aux complications tardives impliquerait un effet bénéfique de l'hypo-fractionnement.

Fowler et al. ont proposé dès 2003 des schémas possibles d'hypo-fractionnement, ils ont obtenu un gain thérapeutique de 7%, pour un schéma délivrant 60 Gy en 20 séances et 3 Gy par rapport au schéma classique, Confortés par ces données, plusieurs équipes ont alors adopté des schémas plus ou moins hypo-fractionnés [9].

On se basait sur des calculs d'équivalence utilisant une valeur très basse du rapport alpha/bêta, le plus souvent 1,5 Gy. [9]

L'hypo-fractionnement modéré a fait l'objet de plusieurs essais randomisés de phase III. On compte trois essais « modernes » de non-infériorité :

- ✓ Conventional or Hypo fractionated High Dose Intensity Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer [CHHiP] [232].
- ✓ Prostate Fractioned Irradiation Trial [PROFIT] [232].
- ✓ Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]/NRG 0415) [368].

Ils ont démontré que les traitements hypo-fractionnés, avec des doses par fraction de l'ordre de 2,5 à 3,5 Gy, permettent un contrôle biochimique équivalent sans augmentation majeure de la toxicité. Il faut signaler une toxicité rectale et urinaire plus fréquente, en particulier dans l'essai du RTOG 0415 où la RT en modulation d'intensité n'était pas obligatoire [368].

À côté de ces trois essais de « non-infériorité », on trouve dans la littérature récente quatre essais modernes de « supériorité » :

- ✓ L'essai de Pollack et al. [375].
- ✓ L'essai du MD Anderson Cancer Center [370].
- ✓ L'essai italien d'Arcangeli et al. [371].
- ✓ L'essai Hypofractionated *versus* conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO) est l'un de ceux de supériorité ayant inclus le plus de patients [379].

La toxicité aiguë gastro-intestinale était significativement supérieure dans le bras hypo-fractionné. En conséquence, les auteurs concluaient que le hypofractionnement n'était pas « non- supérieur » au bras « conventionnel ». Le calcul d'équivalence de dose du bras hypo-fractionné dans l'essai HYPRO était réalisé avec un rapport alpha/bêta de 1,5 Gy. [379].

L'hypo-fractionnement est une option thérapeutique avec un risque de toxicité légèrement accrue et nécessitant donc une technique rigoureuse associant la modulation d'intensité avec un contrôle quotidien du positionnement de la prostate (RT guidée par l'image).

Les principaux facteurs de risque de dégradation de la qualité de vie engendrée par la radiothérapie des cancers de prostate concernent principalement la toxicité aiguë et les déplacements itératifs, qui engendrent une fatigue parfois importante, surtout chez les patients les plus âgés [8]. Mais aussi de coût global du traitement, incluant le temps d'occupation de la machine et le transport des patients [8].

La réduction du nombre de séances d'irradiation présente un triple avantage pour le traitement. [8] : Elle rend plus aisé l'accès à des centres de radiothérapie, particulièrement pour les patients qui en sont éloignés, et elle rend le traitement moins contraignant pour ces patients, en particulier ceux qui conservent une activité professionnelle pendant, ou qui présentent des comorbidités :

- Elle diminue le coût de la radiothérapie.
- Elle permet de réduire la liste d'attente de services de radiothérapie surchargés.

Notre but est de démontrer l'intérêt d'une irradiation hypo-fractionnée modérée dans le traitement des cancers de la prostate localisée. Nous tendons à l'inscrire comme une alternative à l'irradiation normo-fractionnée classique avec la possibilité d'améliorer l'accès au soin par la réduction de la durée de traitement par patient et l'augmentation du nombre de patients traités par machine. Ainsi, nous améliorons la qualité de soin par l'amélioration du contrôle local, la diminution de la radio toxicité et la qualité de vie des patients qui constitue également la préoccupation du médecin traitant.

Si l'efficacité de la radiothérapie de courte durée est démontrée, l'adoption de ce schéma thérapeutique réduira le fardeau social, affectif et économique du traitement pour les patients et leurs familles.

Nous souhaitons également comparer nos résultats, en termes de tolérance et d'efficacité, aux données de la littérature, souligner la faisabilité d'une irradiation hypo-fractionnée modérée, démontrer sa place dans l'arsenal thérapeutique, et enfin évaluer la qualité de vie des patients.

Pour toutes ces raisons, nous avons voulu mener un travail qui compare en deux bras les deux schémas thérapeutiques ; la radiothérapie conformationnelle hypo-fractionnée à dose croissante en quatre semaines seulement de traitement, à la radiothérapie conformationnelle normo-fractionnée qui se déroule en huit semaines, en termes de tolérance et d'efficacité. Également, l'évaluation de la qualité de vie des patients traités par les deux modalités thérapeutiques.

## **2. Objectifs :**

### **2.1. Objectif principal :**

Comparer la non-infériorité, en termes d'efficacité (contrôle local, survie sans progression biologique), la radiothérapie conformationnelle avec modulation de l'intensité (IMRT) hypo-fractionnée à la radiothérapie conformationnelle avec modulation de l'intensité (IMRT) normo-fractionnée, chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé et prouvé histologiquement.

### **2.2. Objectifs secondaires :**

- Évaluer la tolérance thérapeutique.
- Évaluer la survie globale.
- Évaluer la survie sans maladie.
- Évaluer la qualité de vie des patients.
- Obtenir un gain dans l'étalement du traitement.
- Étudier le gain entre les deux protocoles de traitement (gain médical, social, libération des accélérateurs et coût total).

## **3. Protocole d'étude :**

### **3.1. Sélection des patients :**

Les patients présentant un cancer de la prostate localisé prouvé histologiquement qui répondent aux critères d'inclusion, seront pris en charge au service d'oncologie radiothérapie du centre de lutte contre le cancer Mokhtari Abdelghani de Sétif.

### **3.2. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude comparative, randomisée, de non infériorité, colligeant tous les patients présentant un cancer de la prostate localisé qui répondent aux critères d'inclusion, pris en charge au service d'oncologie radiothérapie CLCC Mokhtari Abdelghani de Sétif.

### **3.3. Population cible :**

La population de l'étude est constituée de tous les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé, prouvé histologiquement qui se présentent au service d'oncologie-radiothérapie du CLCC Mokhtari Abdelghani de Sétif, pour une radiothérapie curative.

#### **3.3.1. Critères d'inclusion :**

Les patients doivent répondre à tous les critères suivants pour participer à notre étude :

- Consentement libre, éclairé et signé, voir **Annexe 01**.
- Âge  $\leq$  80 ans.
- Adénocarcinome de la prostate prouvé histologiquement.
- Stade localisé T1T2 et T3a.
- Absence d'adénopathie  $>$  15 mm sur TDM et/ou IRM.
- Sans signe de maladie métastatique osseuse et/ou pulmonaire.

- Cancer de la prostate qui correspond selon les critères de la classification pronostique de D'Amico [94] :
  - Groupe à faible risque.
  - Groupe à risque intermédiaire.
  - Groupe à haut risque sans atteinte ganglionnaire, à la TDM ou bien l'IRM et sans irradiation ganglionnaire (évaluer par le calcul du risque d'envahissement ganglionnaire, selon les formules du Roach [82] et les tableaux du Partin [80]). Le risque d'atteinte ganglionnaire (< 15% selon la **formule de Roach** [91] :  $2/3 \text{ PSA} + 10 \times [\text{Gleason-6}]$ ).
- Indice de Karnofsky supérieur ou égal à 70%.
- Un questionnaire (fiche Prostate) doit être rempli. Voir **Annexe 02**.

#### **Critères de non-inclusion :**

Les patients présentant un seul des critères suivants ne pourront pas être inclus dans notre étude :

- Indice de Karnofsky < 70%.
- Autres types histologiques (carcinome épidermoïde).
- Métastases ganglionnaires, viscérale ou osseuse.
- Maladie concomitante non contrôlée.
- Contre-indication à la radiothérapie.
- Autres pathologies cancéreuses associées ou antécédent d'un cancer à l'exception du carcinome baso-cellulaire.
- Patients dont l'état social ou psychologique (personnel et familial) ne permet pas d'envisager une bonne adhérence au protocole de traitement et au suivi médical nécessaire.
- Traitement antérieur du carcinome de la prostate autre qu'une biopsie ou une résection Transurétrale.
- Patients qui ont bénéficié d'une hormonothérapie pendant plus de 12 semaines pour le traitement du cancer de la prostate.
- Plan thérapeutique ne permettant pas de satisfaire aux contraintes posologiques en ce qui concerne le groupe recevant le traitement hypo-fractionné.
- Radiothérapie pelvienne antérieure.
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
- La participation en même temps à une autre étude clinique.

#### **3.3.2. Critères de sortie :**

- Patient en rechute locale ou à distance.
- Patient refusant de continuer le traitement.

#### **4. Recrutement des patients :**

Cette étude concerne tous les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé, prouvé histologiquement qui se présentent au service d'oncologie radiothérapie du CLCC Mokhtari Abdelghani de Sétif, pour une radiothérapie curative du 1 mars 2019 au 30 Mars 2022.

#### **5. Randomisation des patients :**

Les patients seront vus et enregistrés dans l'étude avant ou après un traitement hormonal. Les participants seront randomisés par (1.1) pour recevoir une radiothérapie normo-fractionnée ou une radiothérapie hypo-fractionnée. La randomisation sera faite par une personne outre que l'investigateur de l'étude.

## 6. Bilan préthérapeutique :

- a) Un examen clinique complet.
- b) Un examen clinique reposant sur le toucher rectal.
- c) Un examen histologique qui appréciera, le score de Gleason, le pourcentage des biopsies positives.
- d) Un bilan biologique évaluant le taux sérique de prostate spécifique antigène (PSA) avant biopsie.
- ✓ Un bilan radiologique : Il Comporte une IRM prostatique, recommandée à la fois pour :
  - Orienter la décision thérapeutique (bilan d'extension local ; à la recherche d'une éventuelle atteinte extracapsulaire ou des vésicules séminales, dont il sera tenu compte lors de la délimitation du CTV.
  - Aider à la délimitation du CTV en utilisant les séquences T2.
- ✓ Un bilan d'extension locorégional et à distance comportant une scanographie abdomino-pelvienne et une scintigraphie osseuse en fonction des indications.

Au terme du bilan, clinique, biologique et radiologique, les patients seront répartis suivant une classification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer [97], et par groupe pronostique (bas, intermédiaire et haut risque) voir **Annexe 03 et 04**.

## 7. Design de l'étude :

Les patients qui reçoivent ou non, un traitement hormonal avant et pendant la radiothérapie, seront répartis en deux groupes :

- ✓ Groupe NF ; recevant un traitement de radiothérapie en normo-fractionnée, à raison de 02 Gy par séance par jour (dimanche-jeudi) pendant 07 à 08 semaines pour une dose totale de 74 à 76Gy en 37 fractions.
- ✓ Groupe HF ; recevant un traitement de radiothérapie hypo-fractionnée, à raison de 03 Gy par séance par jour à une dose totale de 60 Gy en 20 fractions pendant 04 semaines.

**8. Taille de l'échantillon :** 77 patients seront inclus dans chacun des deux bras de l'étude.

- 77 patients pour le groupe traité par la radiothérapie normo-fractionnée (NF).
- 77 patients pour le Groupe traité par la radiothérapie hypo-fractionnée (HF).

## 9. Technique d'irradiation :

**La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est recommandée.**

### 9.1. La préparation et la réalisation de l'irradiation :

La préparation et la réalisation de la RT se fait selon la procédure suivant :

- La préparation du traitement se fera en plusieurs étapes, impliquant le patient et son dossier.
- Le traitement se fera aussi en plusieurs séances strictement identiques et reproductibles (même position, même volume, même dose).
- ☐ La phase de préparation et d'acquisition des images scanographiques en 3D utilisant :
  - ✓ Un scanner dédié à la radiothérapie : Siemens 128 barrettes avec 80 cm de diamètre du tunnel.
  - ✓ Système de transfert des données ARIA : version 11.0.
  - ✓ La station de contourage : Somavision (ECLIPS de contourage).
- ☐ La phase de planification et de dosimétrie, contourage).
  - ✓ La station de dosimétrie utilisée est ECLIPS\*.
- ☐ La phase d'irradiation qui sera réalisée par un accélérateur linéaire, Cline iX® (Varian), délivrant des photons de 18MV et équipé, respectivement, de collimateurs de 120 lames (0,5 cm à 1 cm).

Un système d'imagerie embarqué CBCT : CBCT+KV-KV [24].

### **9.2. Protocole d'acquisition des images par scanner :**

Le patient est en décubitus dorsal, bras repliés sur la poitrine. Les différents moyens de contention peuvent être utilisés (repose jambes, cale tête, cale pieds).

Un lavement peut être proposé avant le scanner. En cas de distension rectale majeure (diamètre rectal antéro-postérieur > 5 cm environ), un nouveau scanner devra être réalisé après évacuation des gaz ou bien des matières.

Des recommandations sont également proposées aux patients pour que le scanner et le traitement soient effectués vessie pleine ou « non-vide » (par exemple en évitant d'uriner dans les 02 heures qui précèdent l'examen ou la séance ou demander au patient de vider la vessie puis il boit une quantité constante d'eau environ 500 cc puis faire l'acquisition une heure après). Une injection intraveineuse de produit de contraste peut être réalisée pour opacifier la vessie, après s'être assuré de l'absence d'allergie et de prise d'antidiabétiques oraux et après dosage de la créatininémie.

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

Les coupes scanographiques hélicoïdales sont jointives, < 5 mm d'épaisseur (2 à 3 mm). Des billes sont placées sur la peau du patient, de façon à définir les coordonnées spatiales de la projection de l'iso-centre du volume cible (barycentre de la prostate et des vésicules séminales). L'emplacement de ces billes est tatoué pour pouvoir positionner le patient sous l'accélérateur en cours de traitement.

### **9.3. Définition des volumes cible :**

Le volume cible comprend toujours la prostate, le plus souvent les vésicules séminales (en totalité ou en partie) en fonction des différents stades de la maladie [217].

#### **9.3.1. Définition des CTV (Clinical Target Volume) :**

La tumeur prostatique (GTV) est invisible sur le scanner et le radiothérapeute segmente directement un CTV.

Le CTV se définit classiquement en 2 volumes dans un schéma d'irradiation séquentielle :

- Le CTV1 correspond à la prostate et aux vésicules séminales,
- Le CTV2 à la prostate seule.

#### **a) Prostate :**

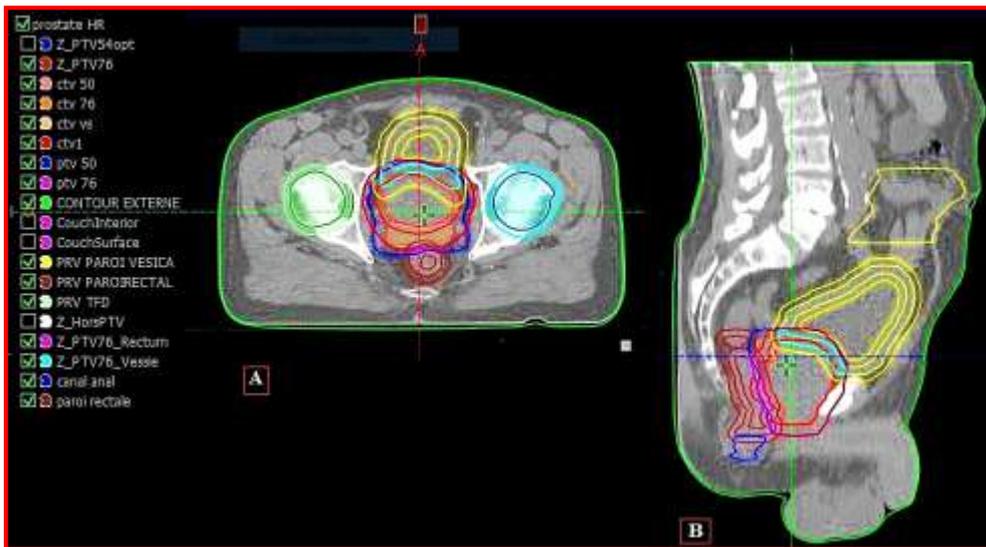
Le CTV inclut l'ensemble de la glande, et les éventuelles extensions péri-prostatiques diagnostiquées sur le toucher rectal ou sur l'imagerie. La définition de l'apex est parfois difficile, on s'aidera des coupes frontales et sagittales, et éventuellement des images de fusion avec l'IRM. Sinon, on considère qu'il débute 1 cm au-dessus du bulbe prostatique, structure identifiable sur des coupes Scanographiques transversales et la reconstruction sagittale. En cas de doute, surtout si les biopsies apicales sont positives ou si la lésion est basse située sur l'IRM, des coupes supplémentaires seront contournées vers le bas.

#### **b) Vésicules séminales :**

La totalité ou seulement une partie des vésicules séminales (tiers ou moitié proximale ou les premiers 2 cm) est incluse dans le CTV1 selon le groupe pronostic.

Le CTV correspond finalement à :

- La prostate seule pour les tumeurs de bon pronostic (faible risque).
- La prostate (+ marges de 0 à 5 mm, excluant le rectum) et aux vésicules séminales (limitées éventuellement à leur moitié proximale ou 2 cm de leur partie proximale) pour les tumeurs de risque intermédiaire.
- La prostate (+ marges de 0 à 5 mm) et aux vésicules séminales pour les tumeurs de haut risque.



**Fig.36 :** Coupe scanographique de délimitation des volumes cibles vue antérieure (A) et de profil (B).

### 9.3.2. Définition du PTV (Planning Target Volume) :

#### a) En l'absence de l'IGRT (Image-Guided Radiation therapy) :

Les PTV (PTV1 et PTV2 correspondant aux CTV1 et CTV2) sont classiquement définis par l'adjonction d'une marge de 1 cm autour du CTV avec une marge réduite en arrière (0,5 cm à 0,8 cm) pour protéger le rectum, principalement en cas de haute dose, mais exposant à un risque de sous-dosage (proposition ne correspondant pas à la réalité physiologique du mouvement prostatique survenant majoritairement dans un axe antéro-postérieur jusqu'à 2 cm).

#### En présence d'IGRT (Image-Guided Radiation therapy) :

L'IGRT prostatique (recalage rigide de la prostate) quotidienne peut faire diminuer les marges qui ne doivent cependant pas être inférieures à 5 mm du fait d'une triple incertitude résiduelle (délimitation, mouvement intra-fraction et du recalage).

#### b) Contraintes de dose dans le PTV :

Les recommandations de l'ICRU 50 stipulent que les doses reçues en chaque point du PTV doivent être supérieures à 95% et inférieures à 107% de la dose prescrite [117].

En hypo-fractionnement ; l'isodose de la dose 95% (57Gy) et 100% (60Gy) doit couvrir 99% de volume cible planifié(PTV) et/ou 99 % de volume cible tumoral(CTV), un volume de 1 cm<sup>3</sup> ne doit pas recevoir la dose de 63 Gy.

### 9.3.3. Définition des organes à risque :

#### a) Rectum et canal anal :

Le GETUG (Groupe d'Étude des Tumeurs Uro-Génitales) : définit des limites rectales qui sont fonction du PTV :

- limite inférieure : 2 cm en dessous du PTV1.
- limite supérieure : 2 cm au-dessus du PTV1 ou à la jonction avec la première boucle sigmoïdienne.

La paroi rectale est segmentée dans son contour externe. Elle a une épaisseur de 5 mm et correspond donc au volume compris entre le contour externe et un contour interne correspondant à une contraction de 5 mm du contour externe.

- Rectum : V74 Gy ≤ 5% et V70 Gy ≤ 25%.et V60 Gy ≤ 50% [117].
- Rectum : V46 Gy ≤ 30% et V37 Gy ≤ 50% [229].

Le canal anal peut aussi être individualisé, sans que des contraintes de dose ne soient recommandées mais une dose maximum et moyenne sera mentionnée.

**b) Vessie :**

La vessie est segmentée dans son contour externe. Le volume de paroi vésicale est le volume compris entre le contour externe et un contour interne défini par contraction de 7 mm du contour interne. Quand la prostate bombe dans la vessie, il faudra s'assurer qu'il n'y a pas de chevauchement entre les organes critiques et les CTV Gy.

- Vessie :  $V74 \text{ Gy} \leq 5\%$  et  $V70 \text{ Gy} \leq 25\%$  et  $V60 \text{ Gy} \leq 50\%$  [117].
- Vessie :  $V60 \text{ Gy} \leq 5\%$  et  $V48 \text{ Gy} \leq 25\%$  et  $V41 \text{ Gy} \leq 50\%$  [229].

**c) Bulbe pénién :** Il est dessiné sur les coupes où il apparaît, 10 à 15 mm sous l'apex prostatique. Sa segmentation est facultative.

- Intestin grêle : il est recommandé de ne pas dépasser 40 Gy.
- Sigmoïde : organe à contourner et dose à documenter.
- Têtes, cols fémoraux et grands trochanters : En classique [125] :  $V 55\text{Gy} \leq 5\%$ , en hypofractionnement :  $V43 \text{ Gy} \leq 5\%$  [229].

**9.4. Nombre et angulations des faisceaux :**

La planification a été faite par un seul physicien de service.

Une comparaison 07 faisceaux *versus* 05 faisceaux a été réalisée selon les angles suivants :

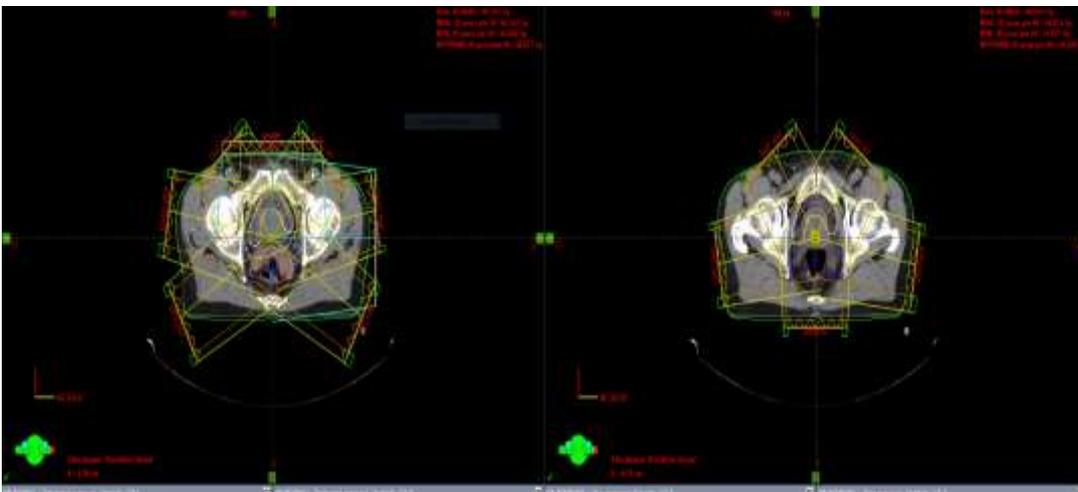
- 5 faisceaux :  $36^\circ$ ,  $100^\circ$ ,  $180^\circ$ ,  $260^\circ$  et  $324^\circ$ .
- 7 faisceaux :  $0^\circ$ ,  $40^\circ$ ,  $80^\circ$ ,  $120^\circ$ ,  $240^\circ$ ,  $280^\circ$  et  $320^\circ$ .

Le « beam's eye view » peut être utilisé pour limiter les alignements entre volume cible et organes à risque. Les faisceaux opposés sont à éviter.

La forme et les dimensions des faisceaux seront finalisées lors de la conformation du collimateur multilames au contour des volumes cibles prévisionnels. Les marges des faisceaux étaient de l'ordre de 10 mm (limite inférieure), 5 mm (limites latérales) et de 10 à 5 mm (limite supérieure) selon les volumes cibles prévisionnels irradiés. La technique SIB est utilisée pour le groupe NF.

La comparaison des données dosimétriques entre les deux plans du traitement (NF, HF) est réalisée après conversation des doses en utilisant la formule de l'équivalent de dose.

L'irradiation externe doit être conduite par photons d'énergie au minimum égale à 10 MV, et moins de 18 MV en cas de modulation d'intensité. Tous les faisceaux sont traités tous les jours. La dose totale est prescrite au point ICRU dans les volumes cibles le cas d'IMRT.



**Fig.37 :** Évaluation dosimétrique en comparant la technique 07 faisceaux *versus* 05 faisceaux.

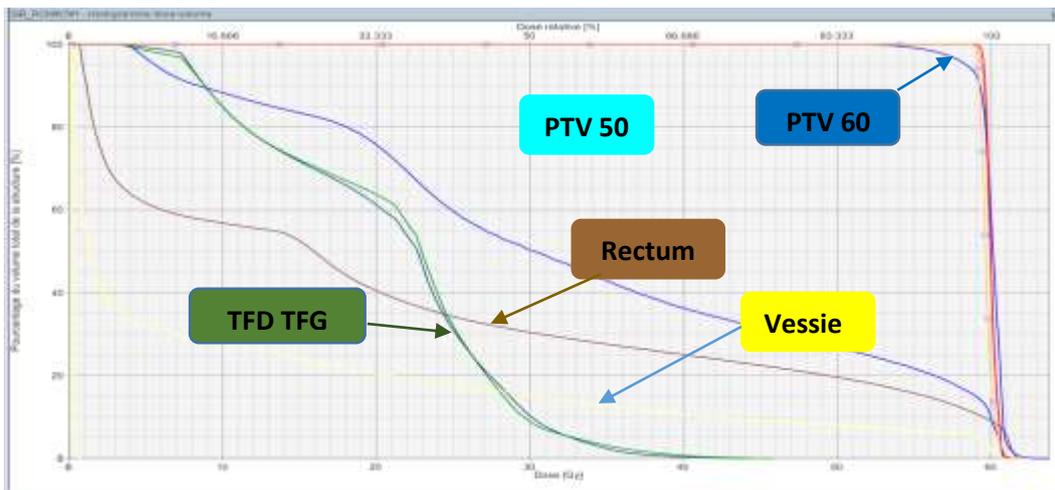


Fig. 38 : Histogramme dose-volume d'un plan du traitement.

## 9.5. Validation quantitative et qualitative entre les 02 techniques :

Une dosimétrie portale est réalisée avant de commencer le traitement.

Les champs d'irradiation seront vérifiés la veille du traitement (j0) puis à chaque modification en cours de traitement. Le positionnement de l'iso-centre des faisceaux par rapport aux repères osseux pelviens, seront vérifiés à j1, j2, j3, puis une fois par semaine, en comparant les images acquises sur imagerie portale (OBI) ou cône beam CT(CBCT) à des images de référence reconstruites à partir du scanner par le logiciel de dosimétrie, à la recherche d'erreurs systématiques ou aléatoires, conduisant aux mesures correctives recommandées par la procédure.

### 9.5.1. Contrôle du positionnement :

Le contrôle du positionnement sous l'accélérateur peut être réalisé selon deux modalités d'imagerie :

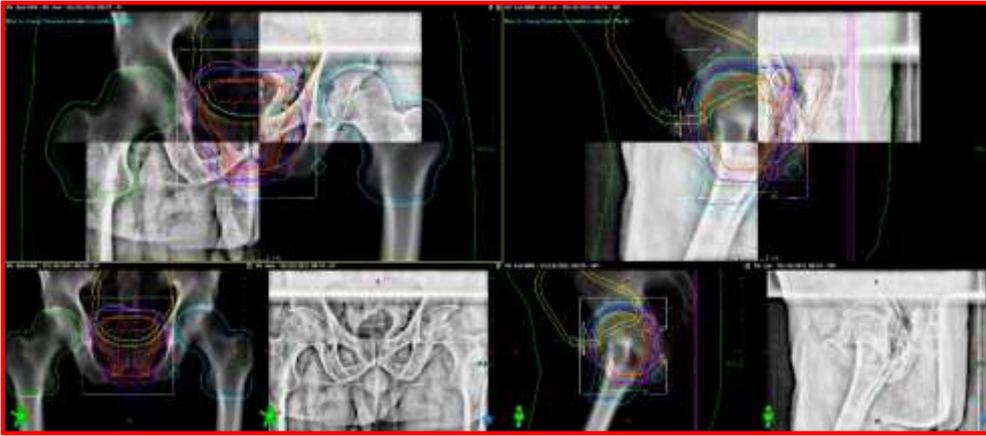
#### ➤ Imagerie portale :

Les structures osseuses : par deux clichés orthogonaux d'imagerie portale ou embarquée ; kV et corrigeant l'erreur de positionnement du patient (non considérés comme une IGRT prostatique).

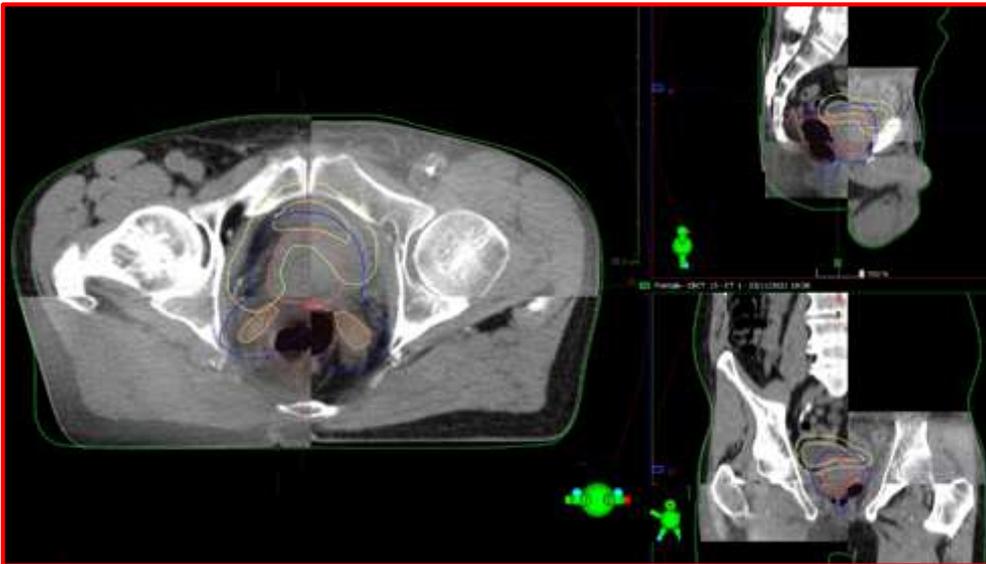
#### ➤ Radiothérapie guidée par l'image (IGRT) :

**La prostate :** directement à l'aide du Cône Beam CT (kV ou MV).

Une IGRT prostatique (CBCT) journalière est recommandée, particulièrement en cas de haute dose dans la prostate. La visualisation prostatique sous l'accélérateur est en effet particulièrement cruciale du fait d'un mouvement prostatique intra-pelvien potentiellement important dans un axe antéro-postérieur entre les différentes séances, exposant le patient à la fois à un risque de sous-dosage tumoral (et donc d'augmentation du risque de récurrence) et de surdosage dans les organes à risque (et donc de toxicité). Le déplacement prostatique par rapport à la planification est corrigé en déplaçant le patient dans l'amplitude correspondante. L'IGRT semble augmenter le contrôle biologique et diminue la toxicité tardive [499]. Il n'existe cependant pas d'étude randomisée ayant comparée une irradiation avec ou sans IGRT.



**Fig. 39 :** Images de vérification du positionnement par comparaison 2D/2D antérieure et latérale.



**Fig. 40 :** Images de vérification du positionnement par comparaison 3D/3D par Cône beam tomographie (CBCT).

## 10. Hormonothérapie :

Le traitement hormonal est administré en fonction du groupe pronostique, associant un traitement par agoniste de LH-RH : une injection chaque 03 mois, et un traitement par les anti-androgènes [149,500]. Bilan à réaliser avant prescription d'une hormonothérapie : Le bilan biologique doit comprendre un dosage du PSA, une numération-formule sanguine (NFS), un contrôle de la fonction rénale (urée, créatinine), un ionogramme sanguin, un bilan hépatique avec un dosage des phosphatases alcalines, des lactates hydrogénases (LDH) et de l'albuminémie [20].

## 11. Durée de traitement :

### 11.1. Durée de la radiothérapie : la radiothérapie conformationnelle IMRT.

- Groupe 1 (NF) ; recevant un traitement de RT en normo-fractionnée, avec 02 Gy par séance par jour (dimanche au jeudi) pendant 07 à 08 semaines pour une dose totale de 74 à 76 Gy en 37 fractions sur une durée de 53 jours.
- Groupe 2 (HF) ; recevant un traitement de RT hypo-fractionnée, avec 03 Gy par séance par jour à une dose totale de 60 Gy en 20 fractions pendant 04 semaines, sur une durée de 28 jours.

**11.2. Durée de l'hormonothérapie :** Une hormonothérapie est associée à la radiothérapie selon le groupe

à risque de D'amico :

- Pour le groupe à risque intermédiaire : la durée de l'hormonothérapie est de 06 mois.
- Pour le groupe à haut risque : la durée de l'hormonothérapie est de 24 à 36 mois.

Les Effets secondaires de l'hormonothérapie seront expliqués aux patients. Voir **Annexe 05**.

## **12. Suivi des patients :**

Le suivi sera réalisé par un examen clinique, biologique et radiologique.

### **12.1. Consultation en cours :**

Au cours du traitement les patients seront vus en consultation une fois par semaine. Les points suivants seront pris en considération :

- ✓ Vérification du déroulement du traitement conformément au plan thérapeutique.
- ✓ Établissement de la tolérance immédiate au traitement.
- ✓ Assurance de non-apparition de nouveaux éléments lors des dernières consultations, qui peuvent faire changer le plan du traitement.
- ✓ Prescription d'un antidiarrhéique ou antispasmodique, et d'un antiémétique.
- ✓ Prescription d'un traitement pour les symptômes urinaires.
- ✓ Réponse à toutes les questions posées par le patient pour le rassurer et lui expliquer les prochaines étapes du traitement.
- ✓ Un rendez-vous de contrôle est donné au malade à la fin du traitement.

### **12.2. Évaluation de la réponse :**

Réalisée à 8 semaines après la fin du traitement par un taux de PSA.

### **12.3. Consultation à distance de traitement :**

Le suivi après traitement sera réalisé par :

- ✓ Un examen clinique complet, un taux de PSA et une IRM prostatique seront pratiqués après les 8 semaines après la fin du traitement.
- ✓ Un examen clinique, chaque 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois après 2 ans.
- ✓ Un taux de PSA et/ou une IRM prostatique ; seront réalisés tous les 04 mois pendant 2 ans, puis tous les 06 mois après 2 ans.

Lors de cette consultation les points suivants seront pris en considération :

- ✓ Réexpliquer aux patients toutes les informations nécessaires.
- ✓ Rechercher les toxicités post thérapeutique.
- ✓ Prescription des traitements nécessaires.
- ✓ Réponse à toutes les questions posées par le patient pour le rassurer.
- ✓ Un rendez-vous de prochain contrôle est donné au malade.
- ✓ Remplir les questionnaires de la qualité de vie.

### **12.4. Effets secondaires aigus et tardives :**

Les toxicités, la date de survenue et leurs traitements seront rapportés dans le dossier clinique du patient. Les toxicités seront cotées selon une échelle de 1 à 4 adaptées à des critères d'EORTC-RTOG Grading [501]. Voir **Annexe 06**.

### 12.5. Évaluation de la qualité de vie :

Il s'agit d'une mesure unique ou transversale de la population de l'étude à l'aide des questionnaires de la qualité de vie de l'organisation européenne pour la recherche et le traitement (EORTC), le questionnaire général EORTC QLQ-C30 (**annexe 07**) et le questionnaire spécifique EORTC QLQ-PR25 (**Annexe 08**). Les questionnaires sont remplis par les patients ou par l'aide de leurs parents. Des explications étaient données par le médecin. Cette évaluation a été faite après le traitement par radiothérapie [458].

Le calcul des scores : Chaque réponse des différents items de questionnaire a une valeur, la moyenne des valeurs est calculée, à partir des données des réponses des patients pour chaque dimension, ensuite le score brut est calculé en fonction de nombre des valeurs. Ce score brut est compris entre 1 à 4 pour toutes les dimensions, sauf la dimension « Etat de santé global » dont le score varie de 1 à 7, en suivant la formule [457] : Le Score brut = SB =  $(I_1+I_2+\dots+I_n) / n$  (**Annexe 9-12**).

Les scores bruts sont normalisés linéairement pour avoir une échelle de 0 à 100, selon les formules de calcul suivantes :

Pour les dimensions fonctionnelles : Score normalisé =  $(1-(SB-1) / \text{range}) \times 100$ .

Pour les dimensions symptômes : Score normalisé =  $((SB-1) / \text{range}) \times 100$ .

L'étendue ou le range est la différence entre les réponses minimales et maximales possibles [457].

Une analyse descriptive est effectuée afin de caractériser les scores de la qualité de vie. Nous avons calculé les moyennes, écarts-type, la médiane, pour chaque groupe de l'étude. La fiabilité de questionnaire est évaluée par le coefficient d'alpha de Cronbach [443]. Ensuite une analyse univariée a été faite pour rechercher l'association entre la qualité de vie et plusieurs variables explicatives. Pour la comparaison entre les deux groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques en fonction de la nature des variables à comparer, ainsi que des tests non paramétriques dans le cas des effectifs faibles. Ainsi que pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p value était inférieur à 0,05.

### 13. Critères de jugement :

✓ Le critère d'évaluation primaire est la survie sans récurrence biochimique (anticorps prostatique spécifique [PSA]) telle qu'elle est définie par les critères de Phoenix.

✓ La rechute biochimique ou la récurrence biochimique après un traitement par radiothérapie a été définie à nouveau lors d'une réunion de consensus qui s'est tenue en 2006 à Phoenix sous les auspices de l'ASTRO [234]. Elle est définie par une élévation du PSA au-delà de la valeur du nadir + 2 ng/ml et est rapportée dans la littérature récente sous les noms de critères de Houston, critères de Phoenix (le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement).

L'efficacité prend en compte :

✓ La survie sans progression biochimique est définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de rechute du PSA (évaluée selon les critères de Phoenix, i.e. nadir + 2 ng/ml) ou le décès du patient.

✓ La survie sans métastase est définie par l'intervalle de temps entre la randomisation et la date d'apparition de métastases par imagerie (principalement scintigraphie osseuse et CT-scan) ou le décès du patient.

✓ La survie sans rechute locale est définie comme le temps entre la randomisation et la date d'apparition de la première récurrence locale ou de décès du patient.

✓ La survie globale sera calculée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date du décès quelle qu'en soit la cause, ou la date du dernier suivi.

- ✓ La survie spécifique sera calculée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date de décès due au cancer de la prostate.
- ✓ La toxicité aigüe (i.e. pendant la période traitement) sera évaluée selon les critères d'EORTC-RTOG Grading.
- ✓ La toxicité à long terme (impuissance, toxicité cardiaque, bouffées de chaleur et les toxicités retardées liées à la radiothérapie ou la chimiothérapie) sera évaluée à chaque consultation. La toxicité reliée à la radiothérapie sera évaluée avec les critères d'EORTC-RTOG Grading [504].
- ✓ La qualité de vie sera évaluée par les questionnaires EORTC-QLQ –C30 [455], et EORTC-PR25 [458].

L'étude de l'efficacité du traitement est faite sur la mesure de taux de PSA.

#### **14. Recueil des données :**

Les données sont recueillies auprès du patient éligible ou bien de son entourage familial par le biais d'un questionnaire préétabli et comportant les variables épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques dosimétriques et pronostiques.

Pour chaque patient répondant aux critères d'éligibilité, les informations nécessaires seront recueillies en utilisant un questionnaire élaboré dans le cadre de notre étude et qui comprendra les variables épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques dosimétriques et pronostiques.

#### **15. Modalités d'analyse des données :**

L'analyse des données est faite en deux parties, l'une descriptive sur les deux groupes retenus dans l'étude et l'autre explicative par l'utilisation des différents tests statistiques.

Les variables quantitatives ont été décrites par le nombre d'observations (N), la médiane, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre d'observations (N) et la fréquence (%) de chacune des modalités. Les pourcentages ont été calculés par rapport à la population et par groupe.

La comparaison des variables quantitatives a été réalisée par la comparaison de moyennes et à l'aide d'un test paramétrique. Le test du Chi-2 a été utilisé pour la comparaison des proportions.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse des données de survie et pour estimer les taux et les temps médians de survie. Les courbes de survie associées seront présentées. Les distributions de survie ont été comparées par le test du Log rank. Enfin, l'analyse a été faite à l'aide de deux programmes, le logiciel Stata v16 et SPSS v26.

# RÉSULTATS

**CHAPITRE VII : RÉSULTATS.**

**1. Données anagraphiques et sociodémographiques :**

**1.1. Répartition selon la dose prescrite :**

Tableau n° 17 : Répartition selon la dose prescrite.

Dose (Gy)	Nombres des patients	Fréquence (%)
HF (60Gy)	77	100%
NF (74Gy)	23	29,9%
NF (76Gy)	54	70,1%
<b>Total</b>	<b>154</b>	<b>100%</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans 70,1% des cas du groupe de radiothérapie normo-fractionnée la dose prescrite était 76 Gy, alors que dans le groupe de radiothérapie hypofractionnée, la dose de 60 Gy était délivrée à tous les patients, soit 100%.

**1.2. Répartition selon l'âge :**

Tableau n° 18 : Répartition selon l'âge.

Âge (ans)	NF	%	HF	%	Total	%
50-60	7	9,1%	5	6,5%	12	7,8%
60-70	29	37,7%	25	32,5%	54	35,1%
70-80	41	53,2%	47	61,0%	88	57,1%
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>100,0%</b>	<b>77</b>	<b>100,0%</b>	<b>154</b>	<b>100,0%</b>

Groupe	Effectif	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
NF	77	70,5	72	6,4	54	80
HF	77	71,2	72	6,3	50	80

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'âge moyen des patients était  $70,9 \pm 6,3$  ans, avec une médiane de 72 ans et des extrêmes allant de 50 ans à 80 ans, la classe modale était entre 70 -80 ans.

Dans le bras normo-fractionné, l'âge moyen était  $70,5 \pm 6,4$  ans, avec une médiane de 72 ans.

Dans le bras hypo-fractionné, l'âge moyen était  $71,21 \pm 6,3$  ans, avec une médiane de 72 ans.

### 1.3. Répartition selon la wilaya de résidence :

Tableau n° 19 : Répartition des cas de cancer de la prostate selon la wilaya de résidence.

Wilaya	NF (%)	HF (%)	Total (%)
Bejaia	34 (44,2%)	34 (44,2%)	<b>68 (44,2%)</b>
Sétif	19 (24,7%)	18 (23,4%)	<b>37 (24,0%)</b>
BBA	8 (10,4%)	15 (19,5%)	<b>23 (14,9%)</b>
M'Sila	6 (7,8%)	6 (7,8%)	<b>12 (7,8%)</b>
Alger	3 (3,9%)	2 (2,6%)	<b>5 (3,2%)</b>
Jijel	3 (3,9%)	0 (0,0%)	<b>3 (1,9%)</b>
Bouira	1 (1,3%)	1 (1,3%)	<b>2 (1,3%)</b>
Tizi Ouazou	1 (1,3%)	1 (1,3%)	<b>2 (1,3%)</b>
Boumerdes	1 (1,3%)	0 (0,0%)	<b>1 (0,6%)</b>
Mila	1 (1,3%)	0 (0,0%)	<b>1 (0,6%)</b>
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans notre étude, 44,2 % de nos patients résident à Bejaia, dans 24,0%,14,9%, 7,8%, 1,9% et 7,0% des cas nos patients résident respectivement à Sétif, BBA, M'Sila, Jijel dans 1,9% et dans les wilayas limitrophes.

### 1.4. Répartition selon le milieu de vie :

Tableau n° 20 : Répartition selon le milieu de vie.

Milieu de vie	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Rural	37 (48,1%)	38 (49,4%)	<b>75 (48,7%)</b>	<i>0,984 DNS</i>
Semi-Urbain	11 (14,3%)	11 (14,3%)	<b>22 (14,3%)</b>	
Urbain	29 (37,7%)	28 (36,4%)	<b>57 (37,0%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Selon les déclarations des patients ; 48,7% vivent dans un milieu rural, 37,0% vivent dans un milieu urbain et 14,3% vivent dans un milieu semi-urbain.

### 1.5. Répartition selon le niveau socio-économique :

Tableau n° 21 : Répartition selon le niveau socio-économique.

Niveau Socio-économique	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Bas	13 (16,9%)	22 (28,6%)	<b>35 (22,7%)</b>	<i>0,201 DNS</i>
Moyen	62 (80,5%)	54 (70,1%)	<b>116 (75,3%)</b>	
Élevé	2 (2,6%)	1 (1,3%)	<b>3 (1,9%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La notion de niveau socio-économique moyen, bas et élevé était retrouvée dans 75,3%, 22,7%, 1,9% des cas respectivement.

### 1.6. Répartition selon le niveau d'instruction :

Tableau n° 22 : Répartition selon le niveau d'instruction.

Niveau Instruction	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
<b>Bas</b>	62 (80,5%)	70 (90,9%)	<b>132 (85,7%)</b>	<b>0,179</b> <i>DNS</i>
<b>Moyen</b>	10 (13,0%)	5 (6,5%)	<b>15 (9,7%)</b>	
<b>Élevé</b>	5 (6,5%)	2 (2,6%)	<b>7 (4,5%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le niveau d'instruction de nos patients était bas dans 85,7% des cas, il était moyen dans 9,8% des cas et élevé chez 4,5% des cas uniquement.

### 1.7. Répartition selon le tabagisme actuel :

Tableau n° 23 : Répartition des cas de cancer de la prostate selon le tabagisme actuel.

Tabagisme	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
<b>Non</b>	51 (66,2%)	52 (67,5%)	<b>103 (66,9%)</b>	<b>0,864</b> <i>DNS</i>
<b>Oui</b>	26 (33,8%)	25 (32,5%)	<b>51 (33,1%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le tabagisme actuel était retrouvé chez 51 patients soit 33,1% des cas. Dans le bras normo-fractionné la notion de tabagisme était retrouvée dans 33,8% des cas *versus* 32,5% dans le bras hypo-fractionné.

## 2. Données médicales :

### 2.1. Répartition selon les antécédents médicaux : HTA et diabète :

Tableau n° 24 : Répartition des cas de cancer de la prostate selon les antécédents médicaux HTA & diabète.

Oui	NF (%)	HF (%)	Total (%)
<b>HTA</b>	37 (48,1%)	31 (40,3%)	<b>68 (44,2%)</b>
<b>Diabète</b>	24 (31,2%)	16 (20,8%)	<b>40 (26,0%)</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'hypertension artérielle était retrouvée chez 68 patients soit 44,2%, dont 48,1% dans le bras normo-fractionné *versus* 40,3% dans le bras hypo-fractionné.

Le diabète était retrouvé chez 40 patients soit 26,0%, dont 31,2% dans le bras normo-fractionné *versus* 20,8% dans le bras hypo-fractionné. L'association HTA/Diabète est retrouvée chez 27 patients, soit 17,5%.

## 2.2. Répartition selon les antécédents chirurgicaux :

Tableau n° 25 : Répartition selon les antécédents chirurgicaux.

Antécédents Chirurgicaux	NF (%)	HF (%)	Total (%)
Chirurgie abdominale	13 (16,9%)	12 (15,6%)	<b>25 (16,2%)</b>
Chirurgie pour hernie	11 (14,3%)	11 (14,3%)	<b>22 (14,3%)</b>
Chirurgie proctologique	3 (3,9%)	1 (1,3%)	<b>4 (2,6%)</b>
Autre chirurgie	5 (6,5%)	5 (6,5%)	<b>10 (6,5%)</b>
Absence d'antécédents	45 (58,4%)	48 (62,3%)	<b>93 (60,4%)</b>
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

25 Patients soit 16,2% ont subi une chirurgie abdominale, 22 patients (14,3% des cas) ont subi une chirurgie pour hernie et 2,6% pour une chirurgie proctologique, 6,5% pour un autre type de chirurgie.

## 2.3. Répartition selon les antécédents génito-urinaires :

Tableau n° 26 : Répartition des cas de cancer de la prostate selon les antécédents génito-urinaires.

Antécédents Génito-urinaires	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Absence d'antécédents	63 (81,8%)	59 (76,6%)	<b>122 (79,2%)</b>	<b>0,426 DNS</b>
Hypertrophie bénigne prostate	14 (18,2%)	18 (23,4%)	<b>32 (20,8%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'hypertrophie bénigne de la prostate était retrouvée chez 32 patients soit 20,8% de la population, avec 18,2% dans le bras normo-fractionné *versus* 23,4% dans le bras hypo-fractionné.

## 2.4. Répartition selon les antécédents familiaux :

Tableau n° 27 : Répartition selon les antécédents familiaux.

Antécédents Familiaux	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Cancer de la prostate	14 (18,2%)	5 (6,56%)	<b>19 (12,3%)</b>	<b>0,815 DNS</b>
Autres cancers	7 (9,1%)	2 (2,6%)	<b>9 (5,8%)</b>	
Absence d'antécédents	56 (72,7%)	70 (90,9%)	<b>126 (81,8%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Les Antécédents de cancer dans la famille étaient retrouvés chez 28 patients, soit 18,2%. La notion du cancer de la prostate était retrouvée chez 19 Patients, soit 12,3%. Dans le bras normo-fractionné elle était de 18,2% *versus* 6,5% dans le bras hypo-fractionné la notion d'autres cancers est retrouvée chez 09 patients soit 5,8%.

### 2.5. Répartition selon les autres antécédents :

Tableau n° 28 : Répartition des cas de cancer de la prostate selon les autres antécédents.

Autres Antécédents	NF (%)	HF (%)	Total (%)
Absence d'antécédents	54 (70,1%)	52 (67,5%)	<b>106 (68,8%)</b>
Hémorroïdes	9 (11,7%)	5 (6,5%)	<b>14 (9,1%)</b>
Pathologie Respiratoire	6 (7,8%)	6 (7,8%)	<b>12 (7,8%)</b>
Pathologie Thyroïdienne	2 (2,6%)	3 (3,9%)	<b>5 (3,2%)</b>
Rhumatisme	2 (2,6%)	3 (3,9%)	<b>5 (3,2%)</b>
Fractures	1 (1,3%)	3 (3,9%)	<b>4 (2,6%)</b>
Cardiopathies	1 (1,3%)	1 (1,3%)	<b>2 (1,3%)</b>
Psoriasis	1 (1,3%)	0 (0,0%)	<b>1 (0,6%)</b>
Varices	1 (1,3%)	0 (0,0%)	<b>1 (0,6%)</b>
Parkinson	0 (0,0%)	4 (5,2%)	<b>4 (2,6%)</b>
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Les antécédents d'une maladie hémorroïdaire étaient retrouvés chez 14 patients, soit 9,1%. Dans plus de 50% cas pas des antécédents dans les deux groupes.

### 2.6. Répartition selon les circonstances de découverte :

Tableau n° 29 : Répartition selon les circonstances de découverte.

Circonstances de découvertes	NF (%)	HF (%)	Total (%)
PSA demandé par un médecin non urologue	17 (22,1%)	19 (24,7%)	<b>36 (23,4%)</b>
Hémo-spermie	1 (1,3%)	0 (0,0%)	<b>1 (0,6%)</b>
Rétention vésicale aiguë (RVA)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	<b>1 (0,6%)</b>
Troubles mictionnels	58 (75,3%)	58 (75,3%)	<b>116 (75,3%)</b>
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Les troubles urinaires dans dominés dans plus de 75,3% des cas. Suivi de diagnostic par un taux élevé de PSA dans 23,3% des cas.

### 2.7. Répartition selon le délai entre daignostic histologique et consultation en RT

Tableau n° 30 : Répartition selon le délai entre daignostic histologique et consultation en RT.

Délai entre Diagnostic et consultation en RT en mois	NF (%)	HF (%)	Total (%)
< 06 mois	<b>50 (67%)</b>	<b>56 (79%)</b>	<b>106 (73%)</b>
06-9 mois	<b>16 (22%)</b>	<b>8 (11%)</b>	<b>24 (17%)</b>
≥ 9 mois	<b>8 (11%)</b>	<b>7(10%)</b>	<b>15 (10%)</b>
<b>Total</b>	<b>74 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>145 (100%)</b>
<b>Délai moyen</b>	<b>5,4</b>	<b>5,4</b>	<b>5,4</b>
<b>Délai médian</b>	<b>4,7</b>	<b>4,6</b>	<b>4,6</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le delai moyen entre le diagnostic histologique et la consultation en radiothérapie était de 5,4 mois et un delai médian de 4,6 mois.

**2.8. Répartition selon l'état général :****Tableau n° 31 :** Répartition selon l'état général.

Etat général selon l'indice de Karnofsky (IK)	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
<b>IK 80%</b>	7 (9,1%)	4 (5,2%)	<b>11 (7,1%)</b>	<b>0,3478 DNS</b>
<b>IK &gt;80%</b>	70 (90,9%)	73 (94,8%)	<b>143 (92,9%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

Dans 92,9% des cas, l'indice de Karnofsky (IK) était > 80% avec une répartition équilibrée entre les deux bras.

**2.9. Répartition selon le statut mictionnel :****Tableau n° 32 :** Répartition selon le statut mictionnel.

Statut mictionnel	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
<b>Normal</b>	17 (22,1%)	17 (22,1%)	<b>34 (22,1%)</b>	<b>0,3476 DNS</b>
<b>Dysurie</b>	31 (40,3%)	25 (32,5%)	<b>56 (36,4%)</b>	
<b>Pollakiurie</b>	16 (20,8%)	24 (31,2%)	<b>40 (26,0%)</b>	
<b>Brûlures</b>	8 (10,4%)	7 (9,1%)	<b>15 (9,7%)</b>	
<b>Incontinence</b>	5 (6,5%)	2 (2,6%)	<b>7 (4,5%)</b>	
<b>Hématurie</b>	0 (0,0%)	2 (2,6%)	<b>2 (1,3%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

La symptomatologie était dominée par la dysurie dans 36,4% suivi par la pollakiurie dans 26,0%, les brûlures mictionnelles dans 9,7%, l'incontinence urinaire dans 4,5% et l'hématurie dans 1,3% des cas. Le statut mictionnel était normal dans 22,1% des cas, avec une répartition équitable entre les deux bras.

**2.10. Répartition selon les données du toucher rectal :****Tableau n° 33 :** Répartition des cas de cancer de la prostate selon les données du toucher rectal.

Toucher rectal	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
<b>Normal</b>	27 (35,1%)	23 (29,9%)	<b>50 (32,5%)</b>	<b>0,274 DNS</b>
<b>Induration 01 lobe</b>	12 (15,6%)	7 (9,1%)	<b>19 (12,3%)</b>	
<b>Prostate dure</b>	38 (49,4%)	47 (61,0%)	<b>85 (55,2%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

Le toucher rectal a mis en évidence : une induration prostatique dans 55,2% des cas, une induration d'un seul lobe dans 12,3% alors qu'il était normal dans 32,5% des cas, avec une répartition homogène dans les deux bras.

### 3. Données biologiques et les caractéristiques de la biopsie prostatique :

#### 3.1. Répartition selon le taux de PSA initial :

Tableau n° 34 : Répartition selon le taux de PSA initial.

Taux de PSA (ng/ml)	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
< 10	10 (13,0%)	13 (16,9%)	23 (14,9%)	0,883 DNS
10-15	27 (35,1%)	26 (33,8%)	53 (34,4%)	
15-20	18 (23,4%)	19 (24,7%)	37 (24,0%)	
> 20	22 (28,6%)	19 (24,7%)	41 (26,6%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	
<b>Taux moyen</b>	<b>16,8</b>	<b>16,7</b>	<b>16,7</b>	
<b>Taux médiane</b>	<b>15,4</b>	<b>15,0</b>	<b>15,1</b>	
<b>Intervalle</b>	<b>5,1-32</b>	<b>4,3-31</b>	<b>4,3-32</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans les deux groupes, le taux moyen du PSA était de 16,7 ng/ml. Le taux médian était de 15,1 ng/ml avec des extrêmes de (4,3 - 32 ng/ml) avec une distribution équitable par groupe.

#### 3.2. Répartition selon le délai (taux de PSA - résultat de l'examen anatomopathologique) :

Tableau n° 35 : Répartition selon le délai (taux de PSA- résultat de l'examen anatomopathologique).

Délai de diagnostic entre PSA et biopsie	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
< 6 mois	4 (5,2%)	3 (3,9%)	7 (4,5%)	0,830 DNS
06 -12 mois	14 (18,2%)	12 (15,6%)	26 (16,9%)	
> 12 mois	59 (76,6%)	62 (80,5%)	121 (78,6%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	
<b>Délai moyen (jour)</b>	<b>44,9</b>	<b>40,1</b>	<b>42,5</b>	
<b>Délai médian (jour)</b>	<b>26</b>	<b>31</b>	<b>29</b>	
<b>Intervalle (jour)</b>	<b>3-348</b>	<b>0-156</b>	<b>0-348</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans 4,5% des cas, le délai entre l'élévation du taux de PSA et le résultat anatomopathologique était inférieur ou égal à 6 mois, dans 16,9% des cas, il était entre 06-12 mois, alors que dans 78,6% des cas, il était supérieur à 12 mois, dans les deux groupes.

Le délai moyen était de 42,5 jours avec un délai médian de 29 jours et des extrêmes de (0-348 jours).

### 3.3. Répartition selon le nombre des biopsies :

Tableau n° 36 : Répartition selon le nombre des biopsies.

Nombre de biopsies	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
< 12	6 (7,8%)	3 (3,9%)	9 (5,8%)	<i>0,302 DNS</i>
≥ 12	71 (92,2%)	74 (96,1%)	145 (94,2%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le nombre des biopsies était inférieur à 12 dans 5,8% des cas, il était supérieur à 12 dans 94,2% des cas, sans différence significative entre les deux groupes.

### 3.4. Répartition selon la taille des carottes :

Tableau n° 37 : Répartition selon la taille des carottes.

Taille minimum des carottes	NF (%)	HF (%)	Total(%)	<i>p</i>
< 05 mm	21 (29,2%)	17 (25,4%)	38 (27,3%)	<i>0,837 DNS</i>
05-10 mm	44 (61,1%)	42 (62,7%)	86 (61,9%)	
> 10 mm	7 (9,7%)	8 (11,9%)	15 (10,8%)	
<b>Total</b>	<b>72 (100%)</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>139 (100%)</b>	
<b>Moyenne</b>	<b>6,5</b>	<b>6,9</b>	<b>6,7</b>	
<b>Médiane</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	
<b>Intervalle</b>	<b>01-15</b>	<b>01-20</b>	<b>01-20</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La taille minimale des carottes était inférieure à 05 mm dans 29,2% des cas, dans 61,1% des cas, elle était entre 05 mm et 10 mm et dans 9,7% des cas la taille était supérieure à 10 mm.

Tableau n° 38 : Répartition selon la taille maximale des carottes.

Taille maximum des carottes	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
< 10 mm	0 (0,0%)	2 (3,0%)	2 (1,4%)	<i>0,252 DNS</i>
10-20 mm	56 (77,8%)	53 (80,3%)	109 (79,0%)	
> 20 mm	16 (22,2%)	11 (16,7%)	27 (19,6%)	
<b>Total</b>	<b>72 (100%)</b>	<b>66 (100%)</b>	<b>138 (100%)</b>	
<b>Moyenne</b>	<b>18,2</b>	<b>18,3</b>	<b>18,2</b>	
<b>Médiane</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	
<b>Intervalle</b>	<b>10-30</b>	<b>06-30</b>	<b>06-30</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La taille maximale des carottes était inférieure à 10 mm, dans 1,4% des cas, dans 79,0% des cas elle se situait entre 10 mm et 20 mm, et dans 19,6% des cas elle était supérieure à 20 mm, sans différence significative entre les deux groupes.

Taille minimum des carottes	NF (%)	HF (%)	Total (%)
Précis	72 (93,5%)	67 (87,0%)	139 (90,3%)
Non précis	5 (6,5%)	10 (13,0%)	15 (9,7%)
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>
Taille maximum des carottes	NF (%)	HF (%)	Total (%)
Précis	72 (93,5%)	66 (85,7%)	138 (89,6%)
Non précis	5 (6,5%)	11 (14,3%)	16 (10,4%)
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

### 3.5. Répartition selon la taille tumorale :

Tableau n° 39 : Répartition selon la taille tumorale.

Taille tumorale (mm)	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
< 10 mm	29 (49,2%)	37 (61,7%)	66 (55,5%)	0,370 DNS
10-20 mm	17 (28,8%)	12 (20,0%)	29 (24,4%)	
> 20 mm	13 (22,0%)	11 (18,3%)	24 (20,2%)	
<b>Total</b>	<b>59 (100%)</b>	<b>60 (100%)</b>	<b>119 (100%)</b>	
<b>Moyenne</b>	<b>16,7</b>	<b>17,5</b>	<b>17,1</b>	
<b>Médiane</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	
<b>Intervalle</b>	<b>01-98</b>	<b>01-98</b>	<b>01-98</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La taille moyenne était de 17,1 mm une médiane de 8 mm, avec un intervalle [1-98] mm. Dans 55,5% des cas, la taille tumorale était inférieure à 10 mm, elle était entre 10 et 20 mm, dans 24,4% et supérieur à 20 mm, dans 20,2%, mais sans différence significative.

### 3.6. Répartition selon le taux de positivité des biopsies :

Tableau n° 40 : Répartition selon le taux de positivité des biopsies.

Taux de positivité	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
< 50%	33 (44,0%)	40 (54,1%)	73 (49,0%)	0,220 DNS
≥ 50%	42 (56,0%)	34 (45,9%)	76 (51,0%)	
<b>Total</b>	<b>75 (100%)</b>	<b>74 (100%)</b>	<b>149 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans 49,0% des cas, le taux de positivité était inférieur à 50%, il était supérieur ou égale à 50% dans 51,0% des cas.

### 3.7. Répartition selon le type histologique :

Il s'agit d'un adénocarcinome prostatique pour les deux groupes, dans 100% des cas.

### 3.8. Répartition selon le score de Gleason :

Tableau n° 41 : Répartition selon le taux score de Gleason.

Score de Gleason	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
6	30 (39,0%)	35 (45,5%)	65 (42,2%)	<i>0,414</i> <i>DNS</i>
7	47 (61,0%)	42 (54,5%)	89 (57,8%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le score de Gleason 06 était dans 42,2% des cas, le score 07 est retrouvé dans 57,8% des cas, sans différence significative dans les deux groupes.

### 3.9. Répartition selon le grade prédominant et le score ISUP :

Tableau n° 42 : Répartition le grade prédominant selon le score ISUP.

Score ISUP	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
1 (3+3)	30 (39,0%)	35 (45,5%)	65 (42,2%)	<i>0,689</i> <i>DNS</i>
2 (3+4)	30 (39,0%)	28 (36,4%)	58 (37,7%)	
3 (4+3)	17 (22,1%)	14 (18,2%)	31 (20,1%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans 42,2% des cas le score était ISUP 1(3+3), il était ISUP 2 (3+4) dans 37,7% des cas, le score ISUP 3(4+3) était présent dans 20,1% des cas avec une différence non significative dans les deux groupes.

### 3.10. Répartition selon la présence de néoplasie épithélial intra prostatique :

Tableau n° 43 : Répartition selon la présence de néoplasie épithélial intra prostatique.

Néoplasie Intra Prostatique	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Présent	13 (16,9%)	13 (16,9%)	26 (16,9%)	<i>0,103</i> <i>DNS</i>
Absent	29 (37,7%)	41 (53,2%)	70 (45,5%)	
Non vu	35 (45,5%)	23 (29,9%)	58 (37,7%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La néoplasie épithélial intra prostatique était recherchée dans 72,4% des cas, elle était absente dans 45,5% des cas et présente dans 16,9% des cas. Alors que 37,6% des cas elle n'était pas recherchée.

### 3.11. Répartition selon la présence d'engainement périnerveux :

Tableau n° 44 : Répartition selon la présence d'engrainement périnerveux.

Engainement périnerveux	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Présent	9 (11,7%)	12 (15,6%)	<b>21 (13,6%)</b>	<i>0,481 DNS</i>
Absent	68 (88,3%)	65 (84,4%)	<b>133 (86,4%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'engainement périnerveux, était absent dans 86,4% des cas.

### 3.12. Répartition selon la présence de franchissement capsulaire :

Tableau n° 45 : Répartition selon la présence de franchissement capsulaire.

Franchissement capsulaire	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Présent	0 (0,0%)	1 (1,3%)	<b>1 (0,6%)</b>	<i>0,322 DNS</i>
Absent	77 (100%)	76 (98,7%)	<b>153 (99,4%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le franchissement capsulaire a été objectivé dans 99,6% des cas.

## 4. Données radiologiques :

Un bilan radiologique comportant l'IRM et la TDM était fait chez tous les malades des 02 groupes de l'étude.

### 4.1. Répartition selon le délai IRM - résultat de l'examen anatomopathologique :

Tableau n° 46 : Récapitulatif des données statistiques selon le délai, entre la date d'IRM et la date du résultat de l'examen anatomopathologique.

Groupe normo-fractionné (NF)	Effectif	Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum
Délai entre IRM et biopsie	77	-2,7	14	92,9	-352	236
PSA - IRM – biopsie	41	49,5	36	47,3	4	236
PSA - biopsie – IRM	36	-62,2	-16,5	96,6	-352	-1
Groupe hypo-fractionné (HF)	Effectif	Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum
Délai entre IRM et biopsie	77	27,2	30	103,4	-213	571
PSA - IRM – biopsie	44	74,3	41,5	109,4	6	571
PSA - biopsie – IRM	33	-35,6	-19	46,7	-213	-4

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'IRM a été réalisée avant la biopsie dans 55,2% des cas, avec un délai moyen de 49,5 jours pour le groupe normo-fractionné (NF) et de 27,2 jours pour le groupe hypo-fractionné (HF).

#### 4.2. Répartition selon le volume prostatique en cc :

Tableau n° 47 : Répartition selon le volume prostatique en cc.

Volume de la prostate en cc	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
≤ 50	55 (73,3%)	61 (79,2%)	116 (76,3%)	<i>0,393 DNS</i>
> 50	20 (26,7%)	16 (20,8%)	36 (23,7%)	
<b>Total</b>	<b>75 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>152(100%)</b>	
<b>Volume moyen</b>	<b>41,8</b>	<b>39,9</b>	<b>40,9</b>	
<b>Volume médian</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	
<b>Étendue</b>	<b>10-93</b>	<b>10-89</b>	<b>10-93</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le volume prostatique moyen était de 41,8 cc pour le groupe NF et de 39,9 cc pour le groupe HF. Dans 76,3% des cas il était inférieur ou égal à 50cc.

#### 4.3. Répartition selon le nombre de nodules :

Tableau n° 48 : Répartition selon le nombre des nodules.

Nombre de nodules	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
01	61 (79,2%)	66 (85,7%)	127 (82,5%)	<i>0,473 DNS</i>
02	10 (13,0%)	6 (7,8%)	16 (10,4%)	
03	2 (2,6%)	1 (1,3%)	3 (1,9%)	
Plage	3 (3,9%)	1 (1,3%)	4 (2,6%)	
Absent	1 (1,3%)	3 (3,9%)	4 (2,6%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'IRM a objectivé un seul nodule dans 82,5% des cas, deux nodules ont été notés dans 10,4% des cas et trois nodules dans 1,9% des cas, une plage dans 2,6% des cas, sans différence significative dans les deux groupes.

#### 4.4. Répartition selon le nombre des lobes atteints :

Tableau n° 49 : Répartition des cas de cancer de la prostate selon le nombre des lobes atteints.

Nombre de lobes atteints	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
01	50 (65,8%)	61 (82,4%)	111 (74,0%)	<i>0,02 DS</i>
02	26 (34,2%)	13 (17,6%)	39 (26,0%)	
<b>Total</b>	<b>76 (100%)</b>	<b>74 (100%)</b>	<b>150 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Chez 150 patients ; un lobe était atteint dans 74,0% des cas, les deux lobes sont atteints dans 26,0% des cas.

#### 4.5. Répartition selon la taille des nodules :

Tableau n° 50 : Répartition selon la taille des nodules.

Taille de nodule (mm)	Effectif	Moyenne	Médiane	Écart-type	Étendue
Groupe normo-fractionné (NF)	66	20,8	20	9,8	6-45
Groupe hypo-fractionné (HF)	61	21,2	18	10,2	7-48
<b>Total</b>	<b>127</b>	<b>20,9</b>	<b>19</b>	<b>9,9</b>	<b>6-48</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La moyenne de la taille des nodules était de  $20,8 \pm 9,8$  mm avec une médiane de 20 mm et un étendue de 39 mm pour le groupe normo-fractionné alors que pour le groupe hypo-fractionné, elle était de  $21,2 \pm 10,2$  mm avec une médiane de 18 mm et un intervalle de 39 mm sans différence significative.

#### 4.6. Répartition selon l'extension extra prostatique :

Tableau n° 51 : Répartition selon l'extension extra prostatique.

Extension extra prostatique	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Oui	14 (18,2%)	12 (15,6%)	<b>26 (16,9%)</b>	<b>0,667 DNS</b>
Non	63 (81,8%)	65 (84,4%)	<b>128 (83,1%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'extension extra prostatique était absente dans 83,1%.

#### 4.7. Répartition selon la classification PIRADS :

Tableau n° 52 : Répartition selon la classification PIRADS.

PIRADS	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
3	2 (5,7%)	4 (13,3%)	<b>6 (9,2%)</b>	<b>0,556 DNS</b>
4	8 (22,9%)	7 (23,3%)	<b>15 (23,1%)</b>	
5	25 (71,4%)	19 (63,3%)	<b>44 (67,7%)</b>	
<b>Total</b>	<b>35 (100%)</b>	<b>30 (100%)</b>	<b>65(100%)</b>	
<b>Précis</b>	<b>35 (45,5%)</b>	<b>30 (39,0%)</b>	<b>65 (42,2%)</b>	
Non précis	42 (54,5%)	47 (61,0%)	89 (57,8%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La classification PIRADS était mentionnée dans 45,5% des comptes rendus dans le groupe normo-fractionné alors qu'elle était de 39,0% dans le groupe hypo-fractionné. Sa répartition respective dans les deux groupes ; était PIRADS 3 dans 9,2% des cas, soit (5,7% et 13,3%), PIRADS 4 dans 23,1% soit (22,9% et 33,3%) et dans 67,7% des cas elle était PIRADS 5 soit (71,4% et 63,3%).

#### 4.8. Répartition selon la classification TNM :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan d'extension à distance.

**Tableau n° 53 :** Répartition des cas de cancer de la prostate selon la classification TNM.

Classification TNM	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
T1cN0M0	00 (0,0%)	01 (1,3%)	<b>01 (0,6%)</b>	<i>0,617</i> <i>DNS</i>
T2aN0M0	22 (28,6%)	26 (33,8%)	<b>48 (31,2%)</b>	
T2bN0M0	19 (24,7%)	22 (28,6%)	<b>41 (26,6%)</b>	
T2cN0M0	22 (28,6%)	16 (20,8%)	<b>38 (24,7%)</b>	
T3aN0M0	14 (18,2%)	12 (15,6%)	<b>26 (16,9%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Un seul patient soit 0,6% des cas a été classé T1c. Dans 31,2% des cas nos patients étaient classés, T2a les T2b ont été retrouvés dans 26,6% des cas, et les T2c dans 24,6% des cas. Par contre dans 16,9% des cas les tumeurs ont été classé, T3a mais sans différence significative entre les deux groupes.

#### 4.9. Répartition selon les groupes pronostiques de D'Amico :

**Tableau n° 54 :** Répartition selon les groupes pronostiques de D'AMICO.

Groupe pronostique	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Bas risque	3 (3,9%)	6 (7,8%)	<b>9 (5,8%)</b>	<i>0,398</i> <i>DNS</i>
Risque intermédiaire	27 (35,1%)	31 (40,3%)	<b>58 (37,7%)</b>	
Haut risque	47 (61,0%)	40 (51,9%)	<b>87 (56,5%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	
Sous type risque intermédiaire	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Défavorable	15 (55,6%)	14 (45,2%)	<b>29 (50,0%)</b>	<i>0,430</i> <i>DNS</i>
Favorable	12 (44,4%)	17 (54,8%)	<b>29 (50,0%)</b>	
<b>Total</b>	<b>27 (100%)</b>	<b>31 (100%)</b>	<b>58 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans notre série ; les tumeurs sont classées par groupe pronostique ; les groupes haut risque, bas risque et risque intermédiaire. Ils représentaient respectivement, 56,5%, 5,8%, et 37,7% des cas. Pour ce dernier, on note autant de pronostique favorable que de pronostique défavorable (50,0% chacun).

**4.10. Répartition selon les groupes pronostiques de D'AMICO et le nombre de biopsies positives :**

**Tableau n° 55 :** Répartition selon les groupes pronostiques de D'AMICO et le taux de positivité des biopsies.

Groupe /Taux positivité	NF			HF			Total		
	<50%	≥50%	Total	<50%	≥50%	Total	<50%	≥50%	Total
Bas Risque	3	0	3	5	1	6	8	1	9
Risque Intermédiaire	13	13	26	21	9	30	34	22	56
Haut Risque	17	29	46	14	24	38	31	53	84
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>42</b>	<b>75</b>	<b>40</b>	<b>34</b>	<b>74</b>	<b>73</b>	<b>76</b>	<b>149</b>
	<i>p =0,0771 DNS</i>			<i>p =0,007 DS</i>			<i>p =0,000 DS</i>		

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

On remarque que dans plus de la moitié des cas, la positivité des biopsies est supérieure ou égale à 50%, pour les deux groupes du traitement, avec une différence statistiquement significative ( $p=0,00$ ) et le groupe (HF ;  $p=0,007$ ) mais sans différence pour le groupe (NF ;  $p=0,07$ ).

**5. Données de l'hormonothérapie :**

**5.1. Répartition selon la prise de l'hormonothérapie :**

**Tableau n° 56 :** Répartition des cas de cancer de la prostate selon la prise de l'hormonothérapie.

Hormonothérapie	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Oui	74 (96,1%)	71 (92,2%)	145 (94,2%)	<i>0,302 DNS</i>
Non	3 (3,9%)	6 (7,8%)	9 (5,8%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans 94,2% des cas, les patients des deux groupes ont reçu un traitement hormonal, contre seulement 5,8% (09 patients) n'ont pris d'hormonothérapie, avec une répartition homogène des deux groupes ( $p=0,302$ ).

**5.2. Répartition selon le type de l'hormonothérapie :**

**Tableau n° 57 :** Répartition selon le type de l'hormonothérapie.

Type hormonothérapie BAC	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Oui	74 (96,1%)	71 (92,2%)	145 (94,2%)	<i>0,302 DNS</i>
Non	3 (3,9%)	6 (7,8%)	9 (5,8%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Tous les patients ont pris un traitement hormonal, avec une répartition équitable entre les deux groupes ( $p=0,302$ ).

### 5.3. Répartition selon la durée totale de l'hormonothérapie :

Tableau n° 58 : Répartition selon la durée totale de l'hormonothérapie.

Durée de l'hormonothérapie	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
06 mois	14 (18,9%)	24 (33,8%)	<b>38 (26,2%)</b>	<i>0,122</i> <i>DNS</i>
18 mois	2 (2,7%)	2 (2,8%)	<b>4 (2,8%)</b>	
30 mois	58 (78,4%)	45 (63,4%)	<b>103 (71,0%)</b>	
<b>Total</b>	<b>74 (100%)</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>145 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Chez 58 patients (78,4%des cas), la durée de l'hormonothérapie était de 30 mois, elle était de 06 mois dans 26,2% des cas, et de 18 mois dans 2,8% des cas mais sans différence significative dans les deux groupes ( $p=0,122$ ).

### 5.4. Répartition selon le taux de PSA avant l'hormonothérapie :

Tableau n° 59 : Répartition selon le taux de PSA avant l'hormonothérapie.

Taux de PSA avant hormonothérapie (ng/ml)	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
< 10	10 (13,0%)	14 (18,2%)	<b>24 (15,6%)</b>	<i>0,691</i> <i>DNS</i>
10-15	27 (35,1%)	24 (31,2%)	<b>51 (33,1%)</b>	
15-20	16 (20,8%)	19 (24,7%)	<b>35 (22,7%)</b>	
> 20	24 (31,2%)	20 (26,0%)	<b>44 (28,6%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le taux de PSA avant l'hormonothérapie était supérieur à 20 ng/ml dans 28,6% des cas, et entre (10-20 ng/ml) dans 55,8%, alors qu'il était inférieur à 10 ng/ml dans 15,6%, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,691$ ).

### 5.5. Répartition selon les effets secondaires de l'hormonothérapie :

Tableau n° 60 : Répartition selon les effets secondaires de l'hormonothérapie.

Effets secondaires de l'hormonothérapie	NF 74 (%)	HF 71 (%)	Total 145 (%)
<b>Bouffées de chaleur</b>	49 (66,2%)	47 (66,2%)	<b>96 (66,2%)</b>
<b>Baisse de libido</b>	46 (62,2%)	39 (54,9%)	<b>85 (58,6%)</b>
<b>Troubles sexuels</b>	35 (47,3%)	26 (36,6%)	<b>61 (42,1%)</b>
<b>Trouble d'humeur</b>	19 (25,7%)	20 (28,2%)	<b>39 (26,9%)</b>
<b>Prise de poids</b>	13 (17,6%)	13 (18,3%)	<b>26 (17,9%)</b>
<b>Douleurs mammaires</b>	14 (18,9%)	13 (18,3%)	<b>27 (18,6%)</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Les effets secondaires notés, sont classiques et typiques. Ils sont dominés par les bouffées de chaleur suivies de la baisse de libido et les troubles sexuels, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

## 6. Données de la radiothérapie :

### 6.1. Répartition selon la dose totale, le fractionnement et l'étalement :

Tableau n° 61 : Répartition selon la dose totale, le fractionnement et étalement.

Groupes	NF 77 (%)	HF 77 (%)
<b>Dose (Gy)</b>		
60	0	77 (100%)
74	23 (29,9%)	0
76	54 (70,1%)	0
<b>Fraction</b>		
2	77 (100%)	0
3	0	77 (100%)
<b>Nombre des fractions</b>		
20	0	77 (100%)
37	23 (29,9%)	0
38	54 (70,1%)	0
<b>Étalement en jours</b>		
26	0	77(100%)
52 – 53	77(100%)	0

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Pour le groupe de radiothérapie normo-fractionnée, dans 70,1% des cas la dose de 76 Gy était réalisé sur 38 séances, dans 29,9% des cas la dose de 74 Gy était délivrée en 37 séances, avec un fractionnement de 2 Gy par séance. Dans le groupe de radiothérapie hypo-fractionnée, 100% des patients ont reçu une dose de 60 Gy en 20 séances à raison de 3 Gy par séance.

### 6.2. Répartition selon le volume cible (vésicules séminales) :

Tableau n° 62 : Répartition des cas de cancer de la prostate selon le volume vésicules séminales.

Volume vésicules séminales	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
En totalité	14 (18,2%)	12 (15,6%)	<b>26 (16,9%)</b>	<i>0,667</i> <i>DNS</i>
En volume partiel	63 (81,8%)	65 (84,4%)	<b>128 (83,1%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Les vésicules séminales sont prises partiellement dans le volume cible dans 83,1% des cas, et en totalité dans 16,9% des cas, avec une différence statistiquement non significative entre les deux groupes ( $p = 0,667$ ).

**7. Données de la dosimétrie :**

**7.1. Résultats dosimétriques pour le groupe normo-fractionné (NF) :**

**Tableau n° 63 :** Répartition selon les données dosimétriques du volume tumoral planifié : PTV (Technique 07 faisceaux *versus* 05 faisceaux).

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	Technique 07 fx		Technique 05 fx		p	
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane		
<b>PTV 74-76 Gy</b>	<b>Volume de PTV1 en cc</b>	149,3±37,9	139,2	149,3±37,9	29,2	--
	<b>Dose Max (2%)</b>	75,4±1,8	76,2	76,5±1,9	76,5	<b>0,00</b>
	<b>Dose Moy</b>	73,9±1,9	74,4	73,9±1,8	74,3	<b>0,81</b>
	<b>Dose Médiane (50%)</b>	73,9±1,7	74,2	74,3±1,8	74,8	<b>0,00</b>
	<b>Dose Min (98%) e</b>	69,7±8,1	71,2	70,2±3,38	71,2	<b>0,52</b>
	<b>Dose V95% de volume</b>	71,1±2,7	72,0	70,9±2,43	70,9	<b>0,07</b>
<b>PTV 50 Gy</b>	<b>Volume de PTV2 en cc</b>	202,7±40,5	208,5	202,7±40,5	208,5	<b>0,00</b>
	<b>Dose Max (2%)</b>	73,8±3,05	74,0	74,6±3,0	74,7	<b>0,00</b>
	<b>Dose Moy</b>	62,7±7,5	58,2	63,4±7,3	62,0	<b>0,03</b>
	<b>Dose Médiane (50%)</b>	62,7±10,4	56,0	63,5±9,9	57,2	<b>0,00</b>
	<b>Dose Min (98%)</b>	52,2±2,8	52,0	53,2±2,91	53,0	<b>0,00</b>
	<b>Dose 95% de volume</b>	53±5,3	52,3	54,6±4,2	54,0	<b>0,00</b>

NF : Normo-Fractionnée

fx : faisceaux

On remarque une couverture dosimétrique meilleure pour le volume tumoral prévisionnel par la technique 07 faisceaux par rapport à la technique 05 faisceaux, sans différence significative pour le PTV 1, mais avec une différence statistiquement très significative pour le PTV2 (p=0,03).

**Tableau n° 64 :** Répartition selon les données dosimétriques du rectum (Technique 07 faisceaux *versus* 05 faisceaux).

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	Technique 07 fx		Technique 05 fx		p	
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane		
<b>Rectum</b>	<b>Volume en cc</b>	48,0±14,2	45,4	48,1±14,2	45,4	--
	<b>Dose Max</b>	72,7±1,3	73,0	73,6±1,1	74,0	<b>0,00</b>
	<b>Dose Moy</b>	38,4±5,6	40,0	41,2±4,7	43,0	<b>0,00</b>
	<b>Volume «60 Gy»</b>	18,9±4,8	17,7	20,1±3,8	21,0	<b>0,00</b>
	<b>Volume «70 Gy»</b>	8,3±3,5	7,3	10,3±3,6	9,3	<b>0,00</b>
	<b>Volume «74 Gy»</b>	0,17±0,6	0,0	0,22±0,6	0,0	<b>0,27</b>

NF : Normo-Fractionnée

fx : faisceaux

Les contraintes dosimétriques du rectum ont été respectées et elles sont meilleures par la technique 07 faisceaux, avec une différence statistiquement significative par rapport à la technique 05 faisceaux sauf pour le V74 Gy elle était sans différence significative (p=0,27).

**Tableau n° 65 :** Répartition selon les données dosimétriques de la vessie (Technique 07 faisceaux versus 05 faisceaux).

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	Technique 07 fx		Technique 05 fx		p
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>Vessie</b>					
<b>Volume en cc</b>	268,7±13,9	279,4	268,7±13,9	279,4	--
<b>Dose Max</b>	73,7±2,2	74,4	75,1±2,2	75,0	<b>0,00</b>
<b>Dose Moy</b>	34,0±9,0	38,0	37,2±8,7	41,2	<b>0,00</b>
<b>Volume «60 Gy»</b>	16,4±5,7	17,0	18,4±5,4	17,9	<b>0,00</b>
<b>Volume «70 Gy»</b>	8,3±3,5	7,3	10,3±3,6	9,3	<b>0,001</b>

NF : Normo-Fractionnée

fx : faisceaux

Les contraintes dosimétriques de la vessie ont été respectées et elles sont meilleures par la technique 07 faisceaux, avec une différence statistiquement très significative par rapport à la technique 05 faisceaux ( $p=0,01$ ).

**Tableau n° 66 :** Répartition selon les données dosimétriques des autres organes à risque (Technique 07 faisceaux versus 05 faisceaux).

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	Technique 07 fx		Technique 05 fx		p
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>Intestin</b>					
<b>Volume en cc</b>	1652±1382,9	989,0	1652±1382,9	989,0	--
<b>Dose Max</b>	43,1±14,1	61,0	46,41±22,9	62,0	<b>0,00</b>
<b>Dose Moy</b>	13,7±9,2	17,0	16,16±10,3	21,0	<b>0,00</b>
<b>Bulbe</b>					
<b>Volume en cc</b>	3,8±1,6	4,7	3,84±1,6	4,7	
<b>Dose Max</b>	67,3±6,0	70,4	63,63±6,2	72,9	<b>0,00</b>
<b>Dose Moy</b>	38,0±7,1	35,7	41,37±7,1	38,63	<b>0,00</b>
<b>Canal anal</b>					
<b>Volume en cc</b>	12,9±6,7	11,6	12,92±6,7	11,6	
<b>Dose Max</b>	52,6±26,5	71,0	53,22±27,6	73,9	<b>0,25</b>
<b>Dose Moy</b>	21,1±16,4	18,0	22,15±16,6	21,1	<b>0,00</b>
<b>Tête fémorale</b>					
<b>Volume en cc</b>	162,1±22,9	164,5	162,13±22,9	164,5	
<b>Dose Max</b>	46,8±7,9	51,0	47,59±8,8	51,6	<b>0,02</b>

NF : Normo-Fractionnée

fx : faisceaux

Les contraintes dosimétriques aux autres organes à risques sont respectées et elles sont meilleures par la technique 07 faisceaux, avec une différence statistiquement significative par rapport à la technique 05 faisceaux sauf pour la dose maximum au canal anal ( $p=0,25$ ).

**7.2. Résultats dosimétriques pour le groupe hypo-fractionné (HF) :**

**Tableau n° 67 :** Répartition selon les données dosimétriques du volume tumoral planifié (PTV) par la technique 07 faisceaux *versus* 05 faisceaux.

Les données dosimétriques sont converties en utilisant la formule d'équivalent de dose

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	Technique 07 fx		Technique 05 fx		P
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>PTV</b> Volume en cc	185±35,2	182,0	185±35,2	182,0	--
Dose Max (2%)	80,2±0,6	80,2	79,4±1,1	79,7	0,00
Dose Moy	77,3±1,1	77,0	77,5±0,8	77,2	0,01
Dose Médiane (50%)	77,6±0,9	77,3	77,5±2,2	77,8	0,63
Dose Min (98%)	71,4±2,9	70,3	72,0±2,4	71,4	0,01
Dose V95% de volume	74,4±1,7	73,8	74,5±1,4	74,3	0,06

HF : Hypo-Fractionnée

fx : faisceaux

Une couverture dosimétrique meilleure pour le volume tumoral prévisionnel par la technique 07 faisceaux par rapport à la technique 05 faisceaux, avec une différence statistiquement significative très significative ( $p=0,01$ ) sauf pour la dose médiane ( $p=0,63$ ).

**Tableau n° 68 :** Répartition selon les données dosimétriques du rectum par la technique 07 faisceaux *versus* 05 faisceaux.

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	Technique 07 fx		Technique 05 fx		P
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>Rectum</b> Volume en cc	49,0±12,4	49,3	49,0±12,4	49,3	--
Dose Max	74,8±0,4	75,0	75,2±0,5	75,2	0,00
Dose Moy	28,6±3,0	27,5	30,7±3,0	32,0	0,00
Volume «37 Gy»	31,2±7,1	32,7	33,1±9,6	34,7	0,00
Volume «46 Gy»	25,2±7,0	27,9	25,9±5,2	27,5	0,23

HF : Hypo-Fractionnée

fx : faisceaux

Les contraintes dosimétriques du rectum ont été respectées et elles sont meilleures par la technique 07 faisceaux, avec une différence statistiquement significative par rapport à la technique 05 faisceaux sauf pour le V46 Gy qui était sans différence significative ( $p=0,23$ ).

**Tableau n° 69** : Répartition selon les données dosimétriques de la vessie par technique 07 faisceaux *versus* 05 faisceaux.

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	Technique 07 fx		Technique 05 fx		<i>p</i>
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>Vessie</b>					
<b>Volume en cc</b>	140,0±83,2	184,3	140,0±83,2	184,3	
<b>Dose Max</b>	74,5±0,4	74,3	75,4±0,8	75,1	<b>0,00</b>
<b>Dose Moy</b>	28,0±8,8	27,5	30,8±10,9	29,1	<b>0,00</b>
<b>Volume «41 Gy»</b>	28,4±9,2	27,7	30,8±6,2	32,9	<b>0,02</b>
<b>Volume «48 Gy»</b>	23,2±7,9	22,2	24,6±5,7	25,5	<b>0,02</b>
<b>Volume «60 Gy»</b>	1,8±3,1	0,5	8,8±7,4	6,7	<b>0,00</b>

HF : Hypo-Fractionnée

fx : faisceaux

Les contraintes dosimétriques de la vessie ont été respectées et elles sont meilleures par la technique 07 faisceaux, avec une différence statistiquement très significative par rapport à la technique 05 faisceaux ( $p=0,02$ ).

**Tableau n° 70** : Répartition selon les données dosimétriques des autres organes à risque par technique 07 faisceaux *versus* 05 faisceaux.

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	Technique 07 fx		Technique 05 fx		<i>p</i>
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>Intestin</b>					
<b>Volume en cc</b>	140,0±83,2	184,3	140,0±83,2	184,3	--
<b>Dose Max</b>	19,2±19,7	4,8	19,9±19,2	8,0	<b>0,06</b>
<b>Dose Moy</b>	16,7±68,0	1,9	20,9±3,4	0,8	<b>0,00</b>
<b>Bulbe</b>					
<b>Volume en cc</b>	3,5±1,3	3,8	3,5±1,3	3,8	--
<b>Dose Max</b>	69,9±1,2	70,0	71,3±0,7	71,4	<b>0,00</b>
<b>Dose Moy</b>	54,0±8,4	53,2	60,5±7,7	69,8	<b>0,00</b>
<b>Canal anal</b>					
<b>Volume en cc</b>	22,0±5,3	22,3	22,0±5,3	22,3	--
<b>Dose Max</b>	73,1±4,5	73,8	73,6±5,2	73,7	<b>0,03</b>
<b>Dose Min</b>	25,4±5,9	25,1	28,6±8,3	29,4	<b>0,00</b>
<b>Tête fémorale</b>					
<b>Volume en cc</b>	152,3±18,2	156,3	152±18,2	156,3	--
<b>Dose Max</b>	48,1±4,8	49,1	42,8±3,4	41,9	<b>0,00</b>

HF : Hypo-Fractionnée

fx : faisceaux

Les contraintes dosimétriques aux autres organes à risques sont respectées et elles sont meilleures par la technique 07 faisceaux, avec une différence statistiquement significative par rapport à la technique 05 faisceaux sauf pour l'intestin, la différence était statistiquement non significative ( $p=0,06$ ).

**7.3. Résultats dosimétriques comparatives entre les deux groupes (NF) et (HF) :**

**Tableau n° 71 :** Répartition selon les données dosimétriques du volume tumoral planifié (PTV).

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	(NF)		(HF)		p
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>PTV</b>					
<b>Volume en cc</b>	149,4±37,9	139,2	185,9±35,2	182,0	<b>0,00</b>
<b>Dose Max (2%)</b>	77,4±1,7	76,2	80,2±0,5	80,2	<b>0,00</b>
<b>Dose Moy</b>	73,9±1,9	74,4	77,3±1,1	77,1	<b>0,00</b>
<b>Dose Médiane (50%)</b>	73,9±1,7	74,2	77,6±0,9	77,3	<b>0,00</b>
<b>Dose Min (98%)</b>	96,7±8,1	71,2	71,4±2,9	70,2	<b>0,081</b>
<b>Dose V95%</b>	71,1±2,7	72,0	74,4±1,7	73,9	<b>0,00</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

En tenant compte du rapport alpha/beta =1,5, les contraintes dosimétriques de PTV montre une différence statistiquement significative entre les deux groupes, sauf pour la dose minimum ( $p=0,08$ ).

**Tableau n° 72 :** Répartition selon les données dosimétriques du rectum.

Le critère dosimétrique. (Dose en Gy)	(NF)		(HF)		p
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>Rectum</b>					
<b>Volume en cc</b>	48,1±14,2	45,4	49,0±12,4	49,3	<b>0,653</b>
<b>Dose Max</b>	72,7±1,3	73,0	74,8±0,4	75,0	<b>0,00</b>
<b>Dose Moy</b>	38,4±5,6	40,0	28,6±3,0	27,5	<b>0,00</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La comparaison des contraintes dosimétriques du rectum entre les deux groupes montre une différence statistiquement significative entre les deux groupes sauf pour le volume rectal ( $p=0,653$ ).

**Tableau n° 73 :** Répartition selon les données dosimétriques de la vessie.

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	(NF)		(HF)		p
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	
<b>Vessie</b>					
<b>Volume en cc</b>	268,7±139,4	279,4	140,0±83,2	184,3	<b>0,00</b>
<b>Dose Max</b>	73,7±2,2	74,4	74,4±0,4	74,3	<b>0,008</b>
<b>Dose Moy</b>	34,0±9,1	38,0	27,9±8,8	26,7	<b>0,00</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La comparaison des contraintes dosimétriques de la vessie entre les deux groupes montre une différence statistiquement significative ( $p=0,008$ ), malgré l'importance du volume vésical dans le groupe normo-fractionné.

**Tableau n° 74 :** Répartition selon les données dosimétriques des autres organes à risques.

Le critère dosimétrique (Dose en Gy)	(NF)		(HF)		<i>p</i>	
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane		
Intestin	Volume en cc	268,7±139,3	279,4	140,0±83,2	184,3	<b>0,00</b>
	Dose Max	73,7±2,2	74,4	74,4±0,4	74,3	<b>0,008</b>
	Dose Moy	34,0±9,1	38,0	27,9±8,8	26,7	<b>0,00</b>
Bulbe	Volume en cc	3,8±1,6	3,7	3,5±1,3	3,7	<b>0,461</b>
	Dose Max	67,4±6,0	70,4	69,9±1,2	70,0	<b>0,06</b>
	Dose Moy	38,1±7,2	35,7	54,0±8,4	53,2	<b>0,00</b>
Canal anal	Volume en cc	12,9±6,7	11,6	22,0±5,3	22,6	<b>0,00</b>
	Dose Max	52,7±26,5	71,0	73,1±4,6	73,8	<b>0,00</b>
	Dose Min	21,1±16,4	18,0	25,3±5,9	23,7	<b>0,035</b>
Tête fémorale	Volume en cc	162,1±22,9	164,5	152,2±18,1	156,0	<b>0,04</b>
	Dose Max	46,8±7,9	51,0	48,1±4,8	49,2	<b>0,223</b>

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

La comparaison des contraintes dosimétriques aux autres organes à risques objective une différence entre les deux groupes sauf pour le volume et la dose maximum du bulbe ( $p=0,461$ ) et la dose maximum des têtes fémorales ( $p=0,223$ ).

## 8. Données de la toxicité aiguë :

### 8.1. Répartition selon la toxicité génito-urinaire aiguë :

**Tableau n° 75 :** Répartition selon la toxicité génito-urinaire aiguë.

Toxicité aiguë génito-urinaire	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Absence de toxicité	3 (3,9%)	5 (6,5%)	<b>8 (5,2%)</b>	<b>0,247</b> <b>DNS</b>
Grade I	19 (24,7%)	29 (37,7%)	<b>48 (31,2%)</b>	
Grade II	33 (42,9%)	27 (35,1%)	<b>60 (39,0%)</b>	
Grade III	22 (28,6%)	16 (20,8%)	<b>38 (24,7%)</b>	
Grade IV	00 (0,0%)	00 (0,0%)	<b>00 (0,0%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

La toxicité génito-urinaire aiguë dans les deux groupes est dominée par le grade I et grade II (70% des cas), suivi par le grade III (24% des cas), les grades IV et V n'étaient pas observés, mais sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p = 0,247$ ).

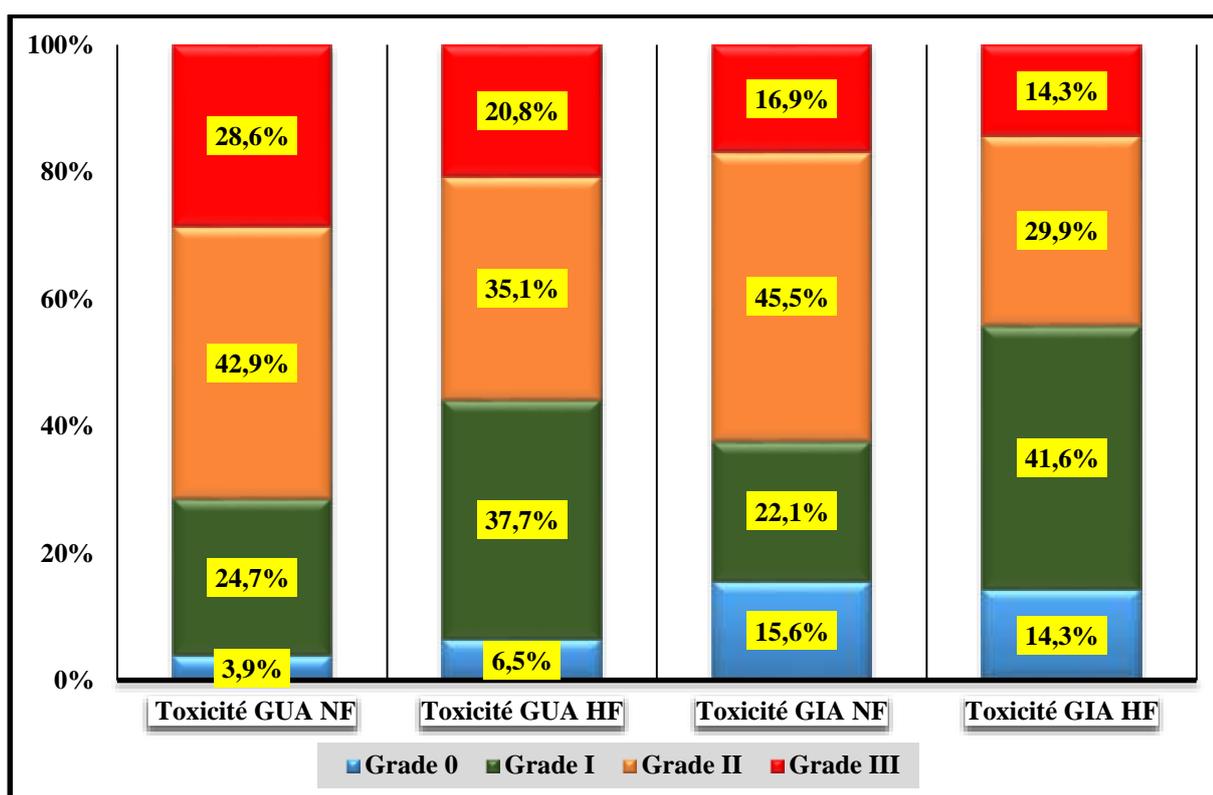
**8.2. Répartition selon la toxicité gastro-intestinale aigüe :**

**Tableau n° 76 :** Répartition selon la toxicité gastro-intestinale aigüe.

Toxicité aigüe gastro-intestinale	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Absence de toxicité	12 (15,6%)	11 (14,3%)	<b>23 (14,9%)</b>	<b>0,06 DNS</b>
Grade I	17 (22,1%)	32 (41,6%)	<b>49 (31,8%)</b>	
Grade II	35 (45,5%)	23 (29,9%)	<b>58 (37,7%)</b>	
Grade III	13 (16,9%)	11 (14,3%)	<b>24 (15,6%)</b>	
Grade IV	00 (0,0%)	00 (0,0%)	<b>00 (0,0%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

La toxicité gastro-intestinale aigüe dans les deux groupes est dominée par des toxicités de grade I et grade II (69,5%) suivi par le grade III (15,6%), on ne note pas celles de grades IV et V, la différence n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes ( $p = 0,06$ ).



**Fig.41 :** Répartition selon la toxicité génito-urinaire et gastro-intestinale aigüe par grade.

## 9. Données de la toxicité tardive :

### 9.1. Répartition selon la toxicité génito-urinaire tardive :

Tableau n° 77 : Répartition selon la toxicité génito-urinaire tardive.

Toxicité tardive génito-urinaire	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Absence de toxicité	3 (3,9%)	6 (7,8%)	<b>9 (5,8%)</b>	<i>0,399</i> <i>DNS</i>
Grade I	21 (27,3%)	27 (35,1%)	<b>48 (31,2%)</b>	
Grade II	33 (42,9%)	30 (39,0%)	<b>63 (40,9%)</b>	
Grade III	20 (26,0%)	14 (18,2%)	<b>34 (22,1%)</b>	
Grade IV	00 (0,0%)	00 (0,0%)	<b>00 (0,0%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La toxicité génito-urinaire tardive dans les deux groupes est dominée par des toxicités de grade II (40,9%) et de grade I (31,2%) suivi par le grade III (22,1%), sans toxicité grades IV et V, la différence n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,399$ ).

### 9.2. Répartition selon la toxicité gastro-intestinale tardive :

Tableau n° 78 : Répartition selon la toxicité gastro-intestinale tardive.

Toxicité tardive gastro-intestinale	NF (%)	HF (%)	Total (%)	<i>p</i>
Absence de toxicité	19 (24,7%)	13 (16,9%)	<b>32 (20,8%)</b>	<i>0,249</i> <i>DNS</i>
Grade I	24 (31,2%)	36 (46,8%)	<b>60 (39,0%)</b>	
Grade II	21 (27,3%)	17 (22,1%)	<b>38 (24,7%)</b>	
Grade III	13 (16,9%)	11 (14,3%)	<b>24 (15,6%)</b>	
Grade IV	00 (0,0%)	00 (0,0%)	<b>00 (0,0%)</b>	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

La toxicité gastro-intestinale tardive dans les deux groupes est dominée par la toxicité de grade I (39%) et de grade II (24,7%) suivi par le grade III (15,6%), on n'a pas observé la toxicité de grade IV et de grade V, la différence n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,249$ ).

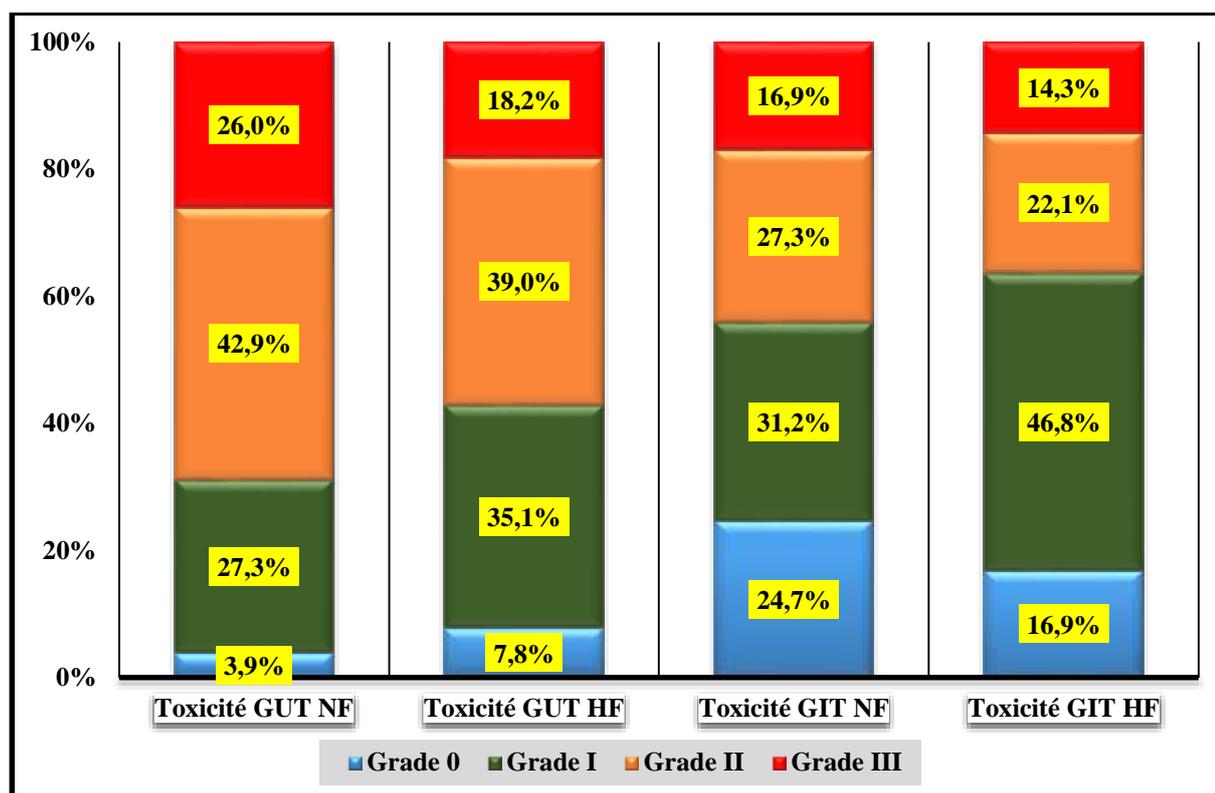


Fig.42 : Répartition selon la toxicité génito-urinaire et gastro-intestinale tardive par grade.

## 10. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon les caractéristiques des patients :

### 10.1. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon l'âge :

Tableau n° 79 : Relation toxicité génito-urinaire tardive et l'âge.

Groupe/Âge	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	≤ 70 ans	> 70 ans	Total	≤ 70 ans	> 70 ans	Total	≤ 70 ans	> 70 ans	Total
<b>Toxicité tardive génito-urinaire</b>									
Grade 0	2	1	3	3	3	6	5	4	9
Grade I-II	29	25	54	24	33	57	53	58	111
Grade III-IV	5	15	20	3	11	14	8	26	34
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>41</b>	<b>77</b>	<b>30</b>	<b>47</b>	<b>77</b>	<b>66</b>	<b>88</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,07 - DNS</i>			<i>p = 0,308 - DNS</i>			<i>p = 0,03 - DS</i>		

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

La toxicité génito-urinaire tardive est plus importante chez les patients de 70 ans et plus, avec une différence statistiquement très significative ( $p=0,03$ ), mais sans différence en intra-groupe (NF ;  $p=0,07$  et HF ;  $p=0,308$ ).

### 10.2. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon le tabagisme :

Tableau n° 80 : Relation toxicité génito-urinaire tardive tabagisme.

Groupe/Tabagisme	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	2	1	3	5	1	6	7	2	9
Grade I-II	39	15	54	38	19	57	77	34	111
Grade III-IV	10	10	20	9	5	14	19	15	34
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>26</b>	<b>77</b>	<b>52</b>	<b>25</b>	<b>77</b>	<b>103</b>	<b>51</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,200 DNS</i>			<i>p = 0,680 DNS</i>			<i>p = 0,266 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

Notre étude ne note pas de relation entre la toxicité génito-urinaire tardive et le tabagisme, dans les deux groupes de traitement ( $p=0,266$ ) ainsi que dans le même groupe. (NF ;  $p=0,20$  et HF ;  $p=0,68$ ).

### 10.3. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon l'HTA :

Tableau n° 81 : Relation toxicité génito-urinaire tardive et l'HTA.

Groupe/HTA	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	2	1	3	2	4	6	4	5	9
Grade I-II	29	25	54	37	20	57	66	45	111
Grade III-IV	9	11	20	7	7	14	16	18	34
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>37</b>	<b>77</b>	<b>46</b>	<b>31</b>	<b>77</b>	<b>86</b>	<b>68</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,700 DNS</i>			<i>p = 0,232 DNS</i>			<i>p = 0,345 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

HTA : Hypertension Artérielle

L'analyse objective l'absence de relation entre la toxicité génito-urinaire tardive et l'HTA chez tous les patients ( $p=0,345$ ) ainsi que dans les deux groupes étudiés séparément (NF ;  $p=0,70$  et HF ;  $p=0,232$ ).

**10.4. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon le diabète :**

**Tableau n° 82 :** Relation toxicité génito-urinaire tardive et le diabète.

Groupe/Diabète	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	2	1	3	5	1	6	7	2	9
Grade I-II	37	17	54	45	12	57	82	29	111
Grade III-IV	14	6	20	11	3	14	25	9	34
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>24</b>	<b>77</b>	<b>61</b>	<b>16</b>	<b>77</b>	<b>114</b>	<b>40</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,989 DNS</i>			<i>p = 0,967 DNS</i>			<i>p = 0,965 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse ne trouve pas de relation entre la toxicité génito-urinaire tardive et le diabète chez les deux groupes de traitement soit en intergroupe ( $p=0,956$ ) ou en intra-groupe (NF ;  $p=0,989$  et HF ;  $p=0,967$ ).

**10.5. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon l'hypertrophie bénigne de la prostate :**

**Tableau n° 83 :** Relation toxicité génito-urinaire tardive et l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Groupe/HBP	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	3	0	3	5	1	6	8	1	9
Grade I-II	44	10	54	43	14	57	87	24	111
Grade III-IV	16	4	20	11	3	14	27	7	34
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>14</b>	<b>77</b>	<b>59</b>	<b>18</b>	<b>77</b>	<b>122</b>	<b>32</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,699 DNS</i>			<i>p = 0,894 DNS</i>			<i>p = 0,756 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

HBP : Hypertrophie Bénigne Prostate

L'analyse ne montre pas de lien entre la toxicité génito-urinaire tardive et l'HBP, soit en intergroupe ( $p=0,756$ ) ou en intra-groupe NF ;  $p=0,699$  et HF ;  $p=0,894$ ).

**10.6. Analyse de la toxicité tardive génito-urinaire selon l'hormonothérapie :**

**Tableau n° 84 :** Relation toxicité tardive génito-urinaire tardive et l'hormonothérapie.

Groupe/Hormonot hérapie	Groupe normo- fractionné (NF)			Groupe hypo- fractionné(HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	0	3	3	0	6	6	0	9	9
Grade I-II	1	53	54	6	51	57	7	104	111
Grade III-IV	2	18	20	0	14	14	2	32	34
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>74</b>	<b>77</b>	<b>6</b>	<b>71</b>	<b>77</b>	<b>9</b>	<b>145</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,257 DNS</i>			<i>p = 0,319 DNS</i>			<i>p = 0,740 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse n'objective pas de liaison entre la toxicité génito-urinaire tardive et le traitement par hormonothérapie, en intergroupe ( $p=0,740$ ) et en intra-groupe (NF ;  $p=0,257$  et HF ;  $p=0,319$ ).

**10.7. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon le volume prostatique :**

**Tableau n° 85 :** Relation toxicité génito-urinaire tardive et volume prostatique.

Groupe/Volume prostatique	Groupe normo- fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	≤ 50 cc	> 50 cc	Total	≤ 50 cc	> 50 cc	Total	≤ 50 cc	> 50 cc	Total
Grade 0	1	2	3	3	3	6	4	5	9
Grade I-II	39	15	54	41	16	57	80	31	111
Grade III-IV	11	7	20	10	4	14	21	11	34
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>24</b>	<b>77</b>	<b>54</b>	<b>23</b>	<b>77</b>	<b>105</b>	<b>47</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,271 DNS</i>			<i>p = 0,533 DNS</i>			<i>p = 0,195 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse objective l'absence de relation entre la toxicité génito-urinaire tardive et le volume prostatique, sans différence statistiquement significative en intergroupe ( $p=0,195$ ) et en intra-groupe (NF ;  $p=0,271$  et HF ;  $p=0,533$ ).

**10.8. Analyse de la toxicité génito-urinaire tardive selon le stade tumoral :**

**Tableau n° 86 :** Relation toxicité génito-urinaire tardive et stade tumoral.

Groupe/Stade tumoral	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	T1-T2	T3-T4	Total	T1-T2	T3-T4	Total	T1-T2	T3-T4	Total
Grade 0	3	0	3	6	0	6	9	0	9
Grade I-II	43	11	54	48	9	57	91	20	111
Grade III-IV	17	3	20	11	3	14	28	6	34
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>14</b>	<b>77</b>	<b>65</b>	<b>12</b>	<b>77</b>	<b>128</b>	<b>26</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,614 DNS</i>			<i>p = 0,479 DNS</i>			<i>p = 0,378 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse objective l'absence de relation entre la toxicité génito-urinaire tardive et le stade tumoral, en intergroupe ( $p=0,378$ ) et en intra-groupe (NF ;  $p=0,614$  et HF ;  $p=0,479$ ).

**11. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon les caractéristiques des patients :**

**11.1. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon l'âge :**

**Tableau n° 87 :** Relation toxicité gastro-intestinale tardive et l'âge.

Groupe/Âge	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	≤ 70 ans	> 70 ans	Total	≤ 70 ans	> 70 ans	Total	≤ 70 ans	> 70 ans	Total
Grade 0	12	7	19	6	7	13	18	14	32
Grade I-II	19	26	45	19	34	53	38	60	98
Grade III-IV	5	8	13	5	6	11	10	14	24
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>41</b>	<b>77</b>	<b>30</b>	<b>47</b>	<b>77</b>	<b>66</b>	<b>88</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,249 - DNS</i>			<i>p = 0,707 - DNS</i>			<i>p = 0,220 - DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse objective l'absence de relation entre la toxicité gastro-intestinale tardive et l'âge des patients dans les deux groupes de traitement soit en intergroupe ( $p=0,220$ ) ou en intra-groupe (NF ;  $p=0,249$  et HF ;  $p=0,707$ ).

### 11.2. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon le tabagisme :

Tableau n° 88 : Relation toxicité gastro-intestinale tardive et tabagisme.

Groupe/Tabagisme	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné(HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	15	4	<b>19</b>	10	3	<b>13</b>	25	7	<b>32</b>
Grade I-II	24	21	<b>45</b>	34	19	<b>53</b>	58	40	<b>98</b>
Grade III-IV	12	1	<b>13</b>	8	3	<b>11</b>	20	4	<b>24</b>
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>26</b>	<b>77</b>	<b>52</b>	<b>25</b>	<b>77</b>	<b>103</b>	<b>51</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,013 DS</i>			<i>p = 0,627 DNS</i>			<i>p = 0,025 DS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse montre une liaison entre la toxicité gastro-intestinale tardive et la notion du tabagisme, dans les deux groupes de traitement, avec une différence très significative ( $p=0,025$ ) et en intra-groupe (NF) soit ( $p=0,013$ ) mais sans différence en intergroupe (HF) soit ( $p=0,627$ ).

### 11.3. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon l'HTA :

Tableau n° 89 : Relation toxicité gastro-intestinale tardive et HTA.

Groupe/HTA	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné(HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	9	10	<b>19</b>	9	4	<b>13</b>	18	14	<b>32</b>
Grade I-II	26	19	<b>45</b>	28	25	<b>53</b>	54	44	<b>98</b>
Grade III-IV	5	8	<b>13</b>	9	2	<b>11</b>	14	10	<b>24</b>
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>37</b>	<b>77</b>	<b>46</b>	<b>31</b>	<b>77</b>	<b>86</b>	<b>68</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,423 DNS</i>			<i>p = 0,152 DNS</i>			<i>p = 0,959 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

HTA : Hypertension Artérielle

L'analyse objective l'absence de relation entre la toxicité gastro-intestinale tardive et l'HTA chez les patients de deux groupes de traitement soit en intergroupe ( $p=0,959$ ) ou en intra-groupe (NF ;  $p=0,423$  et HF ;  $p=0,152$ ).

**11.4. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon le diabète :**

**Tableau n° 90 :** Relation toxicité gastro-intestinale tardive et diabète.

Groupe/Diabète	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	11	8	19	13	0	13	24	8	32
Grade I-II	36	9	45	39	14	53	75	23	98
Grade III-IV	6	7	13	9	2	11	15	9	24
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>24</b>	<b>77</b>	<b>61</b>	<b>16</b>	<b>77</b>	<b>114</b>	<b>40</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,034 DS</i>			<i>p = 0107 DNS</i>			<i>p = 0,369 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse objective l'absence de relation entre la toxicité gastro-intestinale tardive et le diabète dans les deux groupes de traitement en intergroupe ( $p=0,369$ ) et en intra-groupe (HF) ( $p=0,107$ ). Cette absence est statistiquement significative en intergroupe (NF) soit ( $p=0,034$ ).

**11.5. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon l'hypertrophie bénigne de la prostate :**

**Tableau n° 91 :** Relation toxicité gastro-intestinale tardive et l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

Groupe/HBP	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné(HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	18	1	19	12	1	13	30	2	32
Grade I-II	35	10	45	40	13	53	75	23	98
Grade III-IV	10	3	13	7	4	11	17	7	24
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>14</b>	<b>77</b>	<b>59</b>	<b>18</b>	<b>77</b>	<b>122</b>	<b>32</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,242 DNS</i>			<i>p = 0,239 DNS</i>			<i>p = 0,062 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

HBP : Hypertrophie Bénigne Prostate

L'analyse montre une absence de lien entre la toxicité gastro-intestinale tardive et l'HBP, sans différence statistiquement significative en intergroupe ( $p=0,062$ ) et en intra-groupe (NF ;  $p=0,242$  et HF ;  $p=0,239$ ).

**11.6. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon l'hormonothérapie :**

**Tableau n° 92 :** Relation toxicité gastro-intestinale tardive et hormonothérapie.

Groupe/Hormonothérapie	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total	Non	Oui	Total
Grade 0	0	19	<b>19</b>	2	11	<b>13</b>	2	30	<b>32</b>
Grade I-II	3	42	<b>45</b>	4	49	<b>53</b>	7	91	<b>98</b>
Grade III-IV	0	13	<b>13</b>	0	11	<b>11</b>	0	24	<b>24</b>
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>74</b>	<b>77</b>	<b>6</b>	<b>71</b>	<b>77</b>	<b>9</b>	<b>145</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,330 DNS</i>			<i>p = 0,372 DNS</i>			<i>p = 0,407 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse objective l'absence de liaison entre la toxicité gastro-intestinale tardive et l'hormonothérapie, sans différence significative en intergroupe ( $p=0,407$ ) et en intra-groupe (NF ;  $p=0,330$  et HF ;  $p=0,372$ ).

**11.7. Analyse de la toxicité gastro-intestinale tardive selon le stade tumoral :**

**Tableau n° 93 :** Relation toxicité gastro-intestinale tardive et stade tumoral.

Groupe/Stade tumoral	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	T1-T2	T3-T4	Total	T1-T2	T3-T4	Total	T1-T2	T3-T4	Total
Grade 0	16	3	<b>19</b>	12	1	<b>13</b>	28	4	<b>32</b>
Grade I-II	38	7	<b>45</b>	45	8	<b>53</b>	83	15	<b>98</b>
Grade III-IV	9	4	<b>13</b>	8	3	<b>11</b>	17	7	<b>24</b>
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>14</b>	<b>77</b>	<b>65</b>	<b>12</b>	<b>77</b>	<b>128</b>	<b>26</b>	<b>154</b>
	<i>p = 0,435 DNS</i>			<i>p = 0,413 DNS</i>			<i>p = 0,203 DNS</i>		

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse objective l'absence de relation entre la toxicité gastro-intestinale tardive et le stade tumoral, sans différence statistiquement significative en intergroupe ( $p=0,203$ ) et en intra-groupe (NF ;  $p=0,435$  et HF ;  $p=0,413$ ).

12. Le suivi :12.1. Le délai du suivi :

Tableau n° 94 : Répartition selon les classes de délai de suivi.

Délai de suivi (mois)	Groupe normo-fractionné (NF)	Groupe hypo-fractionné (HF)	Total	<i>p</i>
15-20	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (0,6%)	
20-30	21 (27,3%)	18 (23,4%)	39 (25,3%)	
30-40	22 (28,6%)	35 (45,5%)	57 (37,0%)	
40-50	14 (18,2%)	12 (15,6%)	26 (16,9%)	<b>0,184 DNS</b>
50-60	16 (20,8%)	10 (13,0%)	26 (16,9%)	
>60	4 (5,2%)	1 (1,3%)	5 (3,2%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100,0%)</b>	<b>77 (100,0%)</b>	<b>154 (100,0%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le délai de suivi moyen était de 39,61mois avec des extrêmes (18,17-60,94), plus du 37% des cas, le délai de suivi dépasse les 40 mois, dont 3,2% ont dépassé les 60 mois, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,184$ ), avec l'absence des cas perdus de vue.

Tableau n° 95 : Répartition selon les paramètres statistiques de suivi.

les paramètres statistiques	Groupe normo-fractionné (NF)	Groupe hypo-fractionné (HF)	Total	<i>p</i>
<b>Effectif</b>	<b>77</b>	<b>77</b>	<b>154</b>	
<b>Moyenne du suivi (mois)</b>	40,78	38,44	39,61	<b>0,171 DNS</b>
<b>IC à 95% (moyenne du suivi)</b>	[38,21-43,35]	[36,25-40,64]	[37,93-41,30]	
<b>Ecart type du suivi (mois)</b>	11,32	9,67	10,56	
<b>Médiane du suivi (mois)</b>	38,64	37,49	37,95	
<b>Minimum du suivi (mois)</b>	24,61	18,17	18,17	
<b>Maximum du suivi (mois)</b>	60,94	60,71	60,94	
<b>Plage (mois)</b>	36,33	42,54	42,77	
<b>Décès</b>	<b>4 (5,2%)</b>	<b>3 (3,9%)</b>	<b>7 (4,5%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Le délai moyen de suivi des deux groupes est de 39,61 mois avec une médiane de suivi de 37,95 mois, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,171$ ), durant lequel nous avons noté la survenue de 04 décès pour le groupe (NF) et 03 décès pour le groupe (HF).

### 12.2. Le taux de PSA nadir (ng/ml) :

Tableau n° 96 : Répartition selon le taux de PSA nadir et le délai de l'obtention de PSA nadir.

Groupe	Durée	LE PSA NADIR (ng/ml)		Total
		≤ 0,06 ng/ml	> 0,06 ng/ml	
Groupe normo-fractionné (NF)	< 12 mois	47	7	54
	≥ 12 mois	23	0	23
	<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>7</b>	<b>77</b>
Groupe hypo-fractionné(HF)	< 12 mois	48	5	53
	≥ 12 mois	22	2	24
	<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>7</b>	<b>77</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Groupe	Durée	LE PSA NADIR (ng/ml)		Total	p
		≤ 0,06 ng/ml	> 0,06 ng/ml		
Groupe normo-fractionné (NF)	< 12 mois	47	7	54	0,07 DNS
	≥ 12 mois	23	0	23	
	<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>7</b>	<b>77</b>	
Groupe hypo-fractionné(HF)	< 12 mois	48	5	53	0,88 DNS
	≥ 12 mois	22	2	24	
	<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>7</b>	<b>77</b>	
Groupe normo-fractionné (NF)&Groupe hypo-fractionné (HF)	< 12 mois	95	12	107	0,17 DNS
	≥ 12 mois	45	2	47	
	<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>14</b>	<b>154</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Chez les patients de deux groupes le taux de PSA nadir était inférieur à 0,06 ng/ml ans 61,7% des cas avec un délai de survenue inférieur à 12 mois. Dans 1,3% des cas seulement le taux de PSA nadir était supérieur à 0,06ng/ml avec un délai supérieur à 12 mois, sans différence statistiquement significative ( $p=0,17$ ), même en intra-groupe (NF ;  $p=0,07$  et HF ;  $p=0,88$ ).

### 13. Rechutes :

Tableau n° 97 : Répartition selon la rechute.

Rechute	Groupe normo-fractionné (NF)	Groupe hypo-fractionné (HF)	Total	p
Non	77 (100%)	73 (94,8%)	150 (97,4%)	0,043 DS
Oui	0 (0,0%)	4 (5,2%)	4 (2,6%)	
<b>Total</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>77 (100%)</b>	<b>154 (100%)</b>	

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Durant le suivi, nous avons noté quatre rechutes dans le groupe (HF) soit 2,6% des cas avec une absence des rechutes dans le groupe (NF), une différence statistiquement significative ( $p=0,043$ ).

**Tableau n° 98** : Répartition selon le type de la rechute.

Type de rechute	Groupe normo-fractionné (NF)	Groupe hypo-fractionné (HF)	Total	<i>p</i>
<b>Rechute biologique</b>	0 (0,0%)	4 (5,2%)	4 (2,6%)	<b>0,043</b> <i>DS</i>
<b>Rechute locale</b>	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (0,6%)	<b>0,316</b> <i>DNS</i>
<b>Rechute à distance</b>	0 (0,0%)	4 (5,2%)	4 (2,6%)	<b>0,043</b> <i>DS</i>
<b>Rechute ganglionnaire</b>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	--

*NF* : Normo-Fractionnée      *HF* : Hypo-Fractionnée

Nous avons observé neuf évènements dont quatre rechutes biologiques, une rechute locale et quatre rechutes à distance, quatre patients ont présentés des rechutes combinées, toutes ces rechutes ont été observé dans le groupe (HF), avec une différence statistiquement significative ( $p=0,043$ ), mais non concluante, car le nombre de rechutes était très bas.

### 13.1. Répartition des rechutes biologiques selon les caractéristiques de la maladie.

**Tableau n° 99** : Répartition selon les rechutes biologiques en fonction des caractéristiques de la maladie.

Rechute biologique/Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)	Groupe hypo-fractionné (HF)	Total	<i>p</i>
Les caractéristiques	Oui	Oui	Oui	
<b>≤ 70 ans</b>	0	1	1	<b>0,46</b>
<b>&gt; 70 ans</b>	0	3	3	<i>DNS</i>
<b>ClinicT &lt; T2c</b>	0	1	1	<b>0,17</b>
<b>ClinicT ≥ T2c</b>	0	3	3	<i>DNS</i>
<b>iPSA ≤ 20 ng/ml</b>	0	1	1	<b>0,03</b>
<b>iPSA &gt; 20 ng/ml</b>	0	3	3	<i>DS</i>
<b>Gleason (3+3 et 3+4)</b>	0	2	2	<b>0,13</b>
<b>Gleason (4+3)</b>	0	2	2	<i>DNS</i>
<b>Bas risque</b>	0	0	0	
<b>Risque intermédiaire</b>	0	0	0	<b>0,21</b> <i>DNS</i>
<b>Haut risque</b>	0	4	4	

*NF* : Normo-Fractionnée      *HF* : Hypo-Fractionnée

L'analyse des rechutes biologiques selon l'âge, le stade clinique T (clinicT), le taux de PSA initial (iPSA), le Gleason et le groupe pronostique ne retrouvait pas une différence statistiquement significative, cependant, un lien statistiquement significatif a été retrouvé avec le taux de PSA initial ( $p=0,03$ ).

### 13.2. Répartition des rechutes locales selon les caractéristiques de la maladie.

Tableau n° 100 : Répartition selon les rechutes locales et les caractéristiques de la maladie.

Rechutes locales/Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)	Groupe hypo-fractionné (HF)	Total	<i>p</i>
<b>Les caractéristiques</b>				
≤ 70 ans	0	0	0	0,38
> 70 ans	0	1	1	DNS
Clinic T < T2c	0	0	0	0,23
Clinic T ≥ T2c	0	1	1	DNS
iPSA ≤ 20 ng/ml	0	0	0	0,09
iPSA > 20 ng/ml	0	1	1	DNS
Gleason (3+3 et 3+4)	0	1	1	0,62
Gleason (4+3)	0	0	0	DNS
Bas risque	0	0	0	
Risque intermédiaire	0	0	0	0,67
Haut risque	0	1	1	DNS

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse de la rechute locale selon l'âge, le stade clinique T (clinicT), le taux de PSA initial (iPSA), le Gleason et le groupe pronostique ne retrouvait pas une différence statistiquement significative.

### 13.3. Répartition des rechutes à distances selon les caractéristiques de la maladie.

Tableau n° 101 : Répartition selon les rechutes à distance et les caractéristiques de la maladie.

Rechutes à distance/Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)	Groupe hypo-fractionné (HF)	Total	<i>p</i>
<b>Les caractéristiques</b>				
≤ 70 ans	0	1	1	0,46
> 70 ans	0	3	3	DNS
Clinic T < T2c	0	1	1	0,17
Clinic T ≥ T2c	0	3	3	DNS
iPSA ≤ 20 ng/ml	0	1	1	0,03
iPSA > 20 ng/ml	0	3	3	DS
Gleason (3+3 et 3+4)	0	2	2	0,13
Gleason (4+3)	0	2	2	DNS
Bas risque	0	0	0	
Risque intermédiaire	0	0	0	0,21
Haut risque	0	4	4	DNS

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse des rechutes à distance selon l'âge ( $\leq 70$  ans vs  $> 70$  ans), le stade clinique T (clinicT<T2c vs clinicT  $\geq$ T2c), le taux de PSA initial (iPSA  $\leq 20$  ng/dl vs iPSA  $> 20$  ng/ml), le Gleason (3+3et 3+4 vs 4+3) et le groupe pronostique de D'AMICO ; ne retrouvait pas une différence statistiquement significative, sauf pour le taux de PSA initial la différence était statistiquement significative ( $p=0,03$ ).

#### 14. Étude de la survie :

##### 14.1. Étude descriptive des décès :

La date de point retenue dans notre étude est le 30 mars 2024 pour l'ensemble des malades. Les décès recensés sont au nombre de sept.

Tableau n° 102 : Répartition selon certains paramètres statistiques.

Paramètres statistiques	NF	HF	Total	<i>p</i>
$\leq 70$ ans	2	1	3	<i>0,66</i> <i>DNS*</i>
$> 70$ ans	2	2	4	
<b>Total</b>	4	3	7	
<b>Moyenne âge</b>	67,0	70,3	68,4	
<b>Age médian</b>	69	72	72	
<b>Age extrême</b>	(54-76)	(59-80)	(54-80)	<i>0,68</i> <i>DNS</i>
<b>Toxicité</b>				
<b>TGUT <math>\leq 2</math></b>	3	2	5	<i>0,81</i> <i>DNS*</i>
<b>TGUT <math>&gt; 2</math></b>	1	1	2	
<b>TGIT <math>\leq 2</math></b>	3	2	5	<i>0,81</i> <i>DNS*</i>
<b>TGIT <math>&gt; 2</math></b>	1	1	2	
<b>TNM</b>				
<b>Clinic T &lt; T2c</b>	1	1	2	<i>0,81</i> <i>DNS*</i>
<b>Clinic T <math>\geq</math> T2c</b>	3	2	5	
<b>Gleason</b>				
<b>Gleason (3+3 et 3+4)</b>	3	0	3	<i>0,047</i> <i>DS*</i>
<b>Gleason (4+3)</b>	1	3	4	
<b>Ipsa</b>				
<b>iPSA <math>\leq 20</math> ng/ml</b>	4	3	7	<i>Non</i> <i>calculable</i>
<b>iPSA <math>&gt; 20</math> ng/ml</b>	0	0	0	
<b>Rechutes</b>	0	1	1	<i>0,32</i> <i>DNS*</i>
<b>Biologique</b>	0	1	1	
<b>Locale</b>	0	0	0	<i>Non</i> <i>calculable</i>
<b>À distance</b>	0	1	1	
<b>Survenue des décès</b> [18-33] mois [18-51] mois [18-51] mois				
<b>Taux de survie globale</b>	90,52%	95,69%	<b>92,4% (DNS)</b>	<i>0,7</i> <i>DNS</i>

NF : Normo-Fractionnée

HF : Hypo-Fractionnée

Dans notre série ; nous avons constaté sept décès, dont quatre dans le groupe (NF) et trois décès dans le groupe (HF) sans différence statistiquement significative ( $p=0,66$ ), l'âge moyen des patients décédés était 68,4 ans, il était de 67 ans dans le groupe (NF) et 70, 3 ans dans le groupe (HF) avec une médiane de 72 ans, et des extrêmes (54-80). Le délai de survenu des décès était entre (18-51) mois.

**Tableau n° 103 :** Relation décès - caractéristiques de la maladie.

Groupe HF	Identifiant du malade	Temps (Mois)	Evènement	Proportion de survivants cumulée à la période	Erreur standard	Nombre d'événements cumulés	Cause DC
Malade 1	2021/0572	25,990	1	0,986	0,014	1	DC non lié au Cancer
Malade 2	2021/0738	27,070	1	0,972	0,020	2	DC non lié au Cancer
Malade 3	2019/0339	33,150	1	0,954	0,026	3	DC Covid-19
Malade 4	2019/0599	50,630	1	0,904	0,055	4	DC non lié au Cancer
Groupe NF	Identifiant du malade	Temps (Mois)	Evènement	Proportion de survivants cumulée à la période	Erreur standard	Nombre d'événements cumulés	Cause DC
Malade 1	2020/0362	18,170	1	0,987	0,013	1	DC lié au Cancer
Malade 2	2021/1630	26,380	1	0,974	0,018	2	DC non lié au Cancer
Malade 3	2019/0473	32,200	1	0,957	0,025	3	DC Covid-19

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

L'analyse de l'historique des décès a montré que les causes de décès étaient ; quatre décès non liés au cancer, deux décès liés à la Covid 19, un décès lié au cancer de la prostate, dont le délai de survenu des décès était entre (25 – 50) mois pour le groupe (NF) et entre (18 – 32) mois pour le groupe (HF).

#### 14.2. Étude du suivi :

**Tableau n° 104 :** Étude du suivi selon certains paramètres statistiques.

les paramètres statistiques du suivi	HF	NF	Total
Moyenne du suivi (mois)	40,78	38,44	39,61
Médiane du suivi (mois)	<b>38,64</b>	<b>37,49</b>	<b>37,95</b>
Minimum (mois)	24,61	18,17	18,17
Maximum (mois)	60,94	60,71	60,94
Plage (mois)	36,33	42,54	42,77
Effectif	77	77	154
Décès	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>7</b>

NF : Normo-Fractionnée HF : Hypo-Fractionnée

Dans notre série (154 patients), le délai moyen de suivi était de 39,61 mois, avec une médiane de 37,95 mois, et des extrêmes de (18,17-60,94 mois). Le suivi moyen était de 40,78 mois pour le groupe (NF) *versus* 38,44 mois pour le groupe (HF). Durant le suivi, il y'a eu sept décès, quatre dans le groupe (NF) et trois dans le groupe (HF), dans notre série nous n'avons pas noté des perdus de vue.

### 15. Survie Globale :

**La Survie globale (SG) :** est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de survenue du décès, quelle qu'en soit la cause ou jusqu'à la date des dernières nouvelles.

**Tableau n° 105 :** La moyenne et la médiane de la durée de survie selon certains paramètres statistiques.

Groupe	Moyenne				Médiane			
	Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%		Estimation	Erreur standard	Intervalle de confiance à 95%	
			Borne inférieure	Borne supérieure			Borne inférieure	Borne supérieure
NF	58,97	0,95	57,11	60,83	--	--	--	--
HF	59,22	0,85	57,57	60,88	--	--	--	--
Global	59,15	0,67	57,84	60,45	--	--	--	--

a. L'estimation est limitée à la plus grande durée de survie si elle est censurée.

NF : Normo-Fractionnée      HF : Hypo-Fractionnée

La durée moyenne de survie globale des deux groupes était de 59,15 mois. Elle est légèrement supérieure de 0,25 dans le groupe hypo-fractionné par rapport au groupe normo-fractionné.

La médiane de survie ne peut être calculée du fait que l'effectif des décès n'a pas atteint plus de 50%.

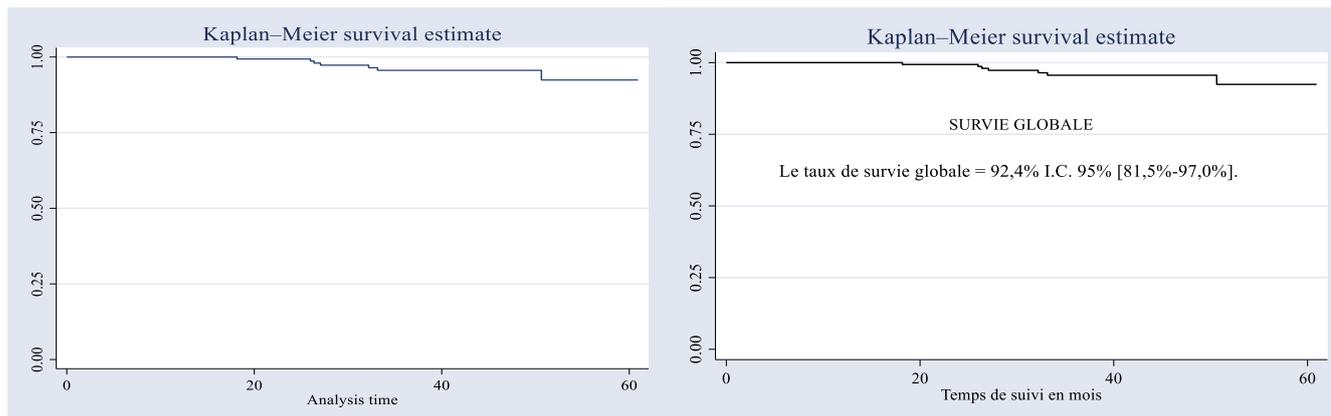
#### 15.1. Survie globale de tous les patients :

**Tableau n° 106 :** Survie globale de tous les patients.

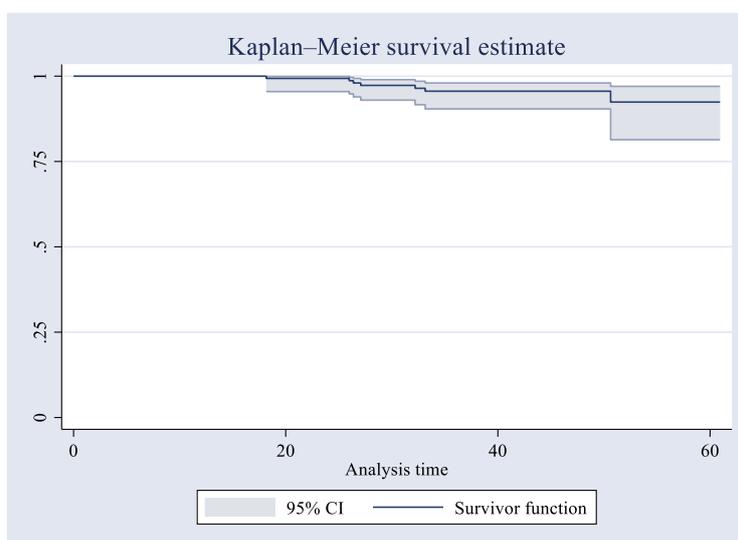
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Décès	Vivants	Survie globale	Taux de survie globale (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	154	1	0	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
20-25	153	0	2	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
25-30	151	3	34	0,9713	97,13%	0,0142	[0,9251-0,9891]
30-35	114	2	15	0,953	95,30%	0,0189	[0,8977-0,9788]
35-40	97	0	40	0,953	95,30%	0,0189	[0,8977-0,9788]
40-45	57	0	10	0,953	95,30%	0,0189	[0,8977-0,9788]
45-50	47	0	16	0,953	95,30%	0,0189	[0,8977-0,9788]
50-55	31	1	9	0,9171	91,71%	0,0397	[0,7940-0,9680]
55-60	21	0	16	0,9171	91,71%	0,0397	[0,7940-0,9680]
60-65	5	0	5	0,9171	91,71%	0,0397	[0,7940-0,9680]
<b>Total</b>	<b>154</b>	<b>7</b>	<b>147</b>				

Le taux de survie globale était de **92,4% avec un intervalle de confiance à 95% [81,5%-97,0%]**.

**15.2. La courbe de survie globale de tous les patients :**



**Fig.43 :** La courbe de survie globale de tous les patients.



**Fig.44 :** La courbe de survie globale avec intervalle de confiance de tous les patients.

**15.3. Survie globale par groupe (Normo-fractionné versus Hypo-fractionné) :**

**Tableau n° 107 :** Survie globale selon les deux groupes.

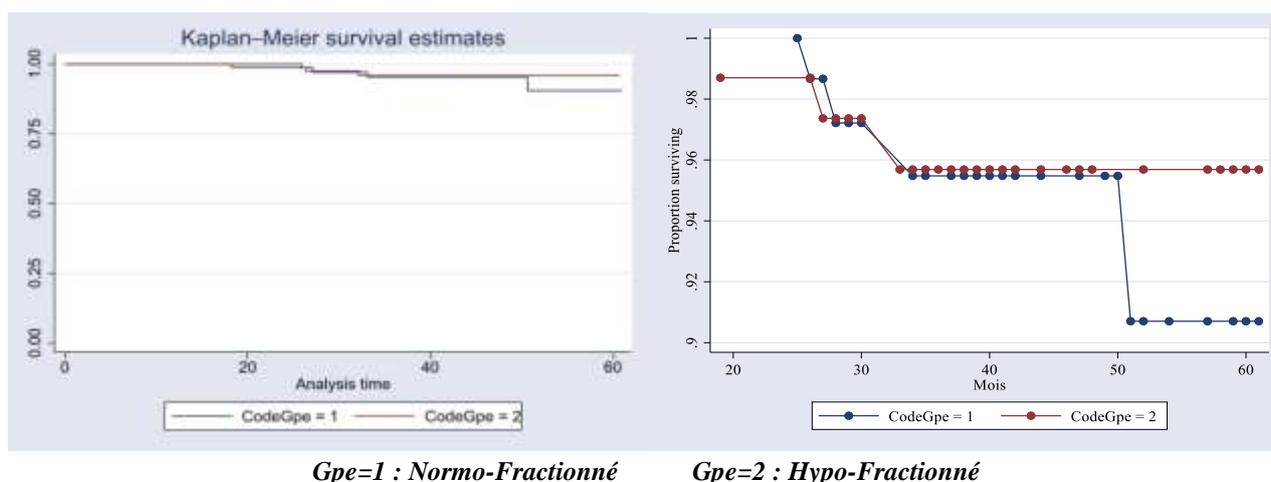
Groupe Normo-Fractionné							
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Décès	Vivants	Survie globale	Taux de survie globale (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
20-25	77	0	2	1,0000	100,00%	0,0000	.-.
25-30	75	2	17	<b>0,9699</b>	<b>96,99%</b>	<b>0,0209</b>	<b>[0,8851-0,9924]</b>
30-35	56	1	7	<b>0,9515</b>	<b>95,15%</b>	<b>0,0275</b>	<b>[0,8561-0,9842]</b>
35-40	48	0	14	0,9515	95,15%	0,0275	[0,8561-0,9842]
40-45	34	0	6	0,9515	95,15%	0,0275	[0,8561-0,9842]
45-50	28	0	8	0,9515	95,15%	0,0275	[0,8561-0,9842]
50-55	20	1	6	<b>0,8955</b>	<b>89,55%</b>	<b>0,0602</b>	<b>[0,6950-0,9671]</b>
55-60	13	0	9	0,8955	89,55%	0,0602	[0,6950-0,9671]
60-65	4	0	4	0,8955	89,55%	0,0602	[0,6950-0,9671]
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>4</b>	<b>73</b>				

Groupe Hypo-Fractionné

Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Décès	Vivants	Survie globale	Taux de survie globale (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	77	1	0	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
25-30	76	1	17	0,9724	97,24%	0,0193	[0,8938-0,9930]
30-35	58	1	8	0,9544	95,44%	0,0260	[0,8636-0,9852]
35-40	49	0	26	0,9544	95,44%	0,0260	[0,8636-0,9852]
40-45	23	0	4	0,9544	95,44%	0,0260	[0,8636-0,9852]
45-50	19	0	8	0,9544	95,44%	0,0260	[0,8636-0,9852]
50-55	11	0	3	0,9544	95,44%	0,0260	[0,8636-0,9852]
55-60	8	0	7	0,9544	95,44%	0,0260	[0,8636-0,9852]
60-65	1	0	1	0,9544	95,44%	0,0260	[0,8636-0,9852]
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>3</b>	<b>74</b>				

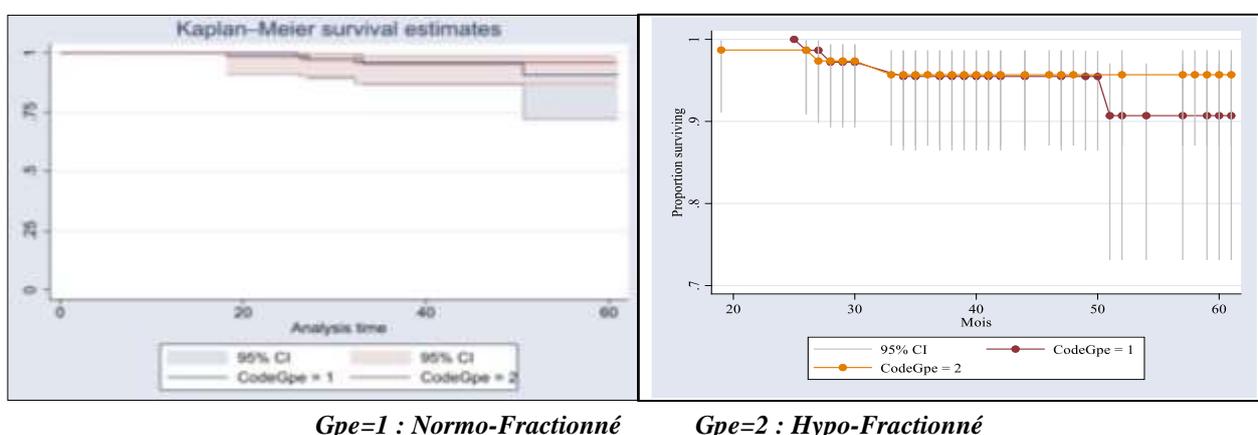
Le taux de survie globale de tous les patients était de **92,4%**. La survie globale était supérieure dans le groupe hypo-fractionné (95,69%) par rapport au groupe normo-fractionné (90,52%) avec un **Log-Rank** estimé à **0,096** et un  $p = 0,757$ , donc, **une DNS** (différence statistiquement non significative).

**15.4. La courbe de survie globale selon les groupes (Hypo-fractionné versus Normo-fractionné) :**



Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné

**Fig.45 :** La courbe de survie globale des deux groupes (A) avec détails (B).



Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné

**Fig.46 :** La courbe de survie globale selon les deux groupes : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

**16. Survie sans récurrence biochimique (SSRB) :**

***La Survie sans récurrence biochimique (SSRB) :*** définie rétrospectivement par l'intervalle entre la date de randomisation et la date de la première augmentation du taux de PSA selon la définition de la récurrence biologique et les critères de Phoenix.

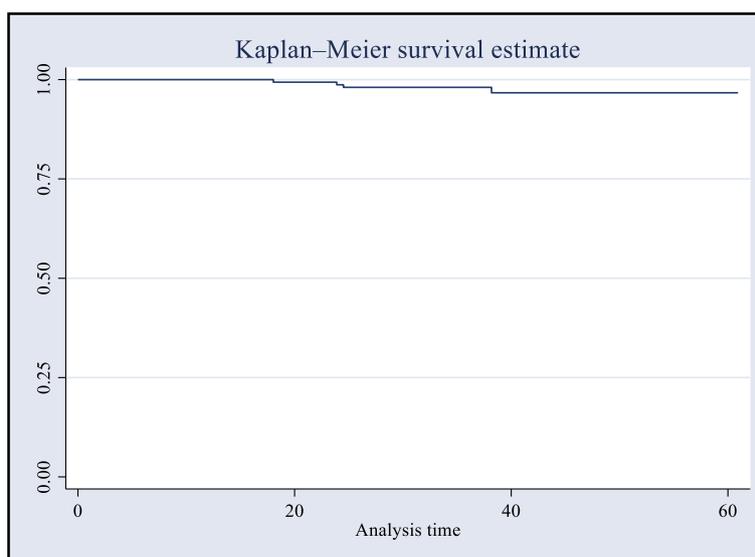
**16.1. Survie sans récurrence biochimique de tous les patients :**

**Tableau n° 108 :** Survie sans récurrence biochimique de tous les patients.

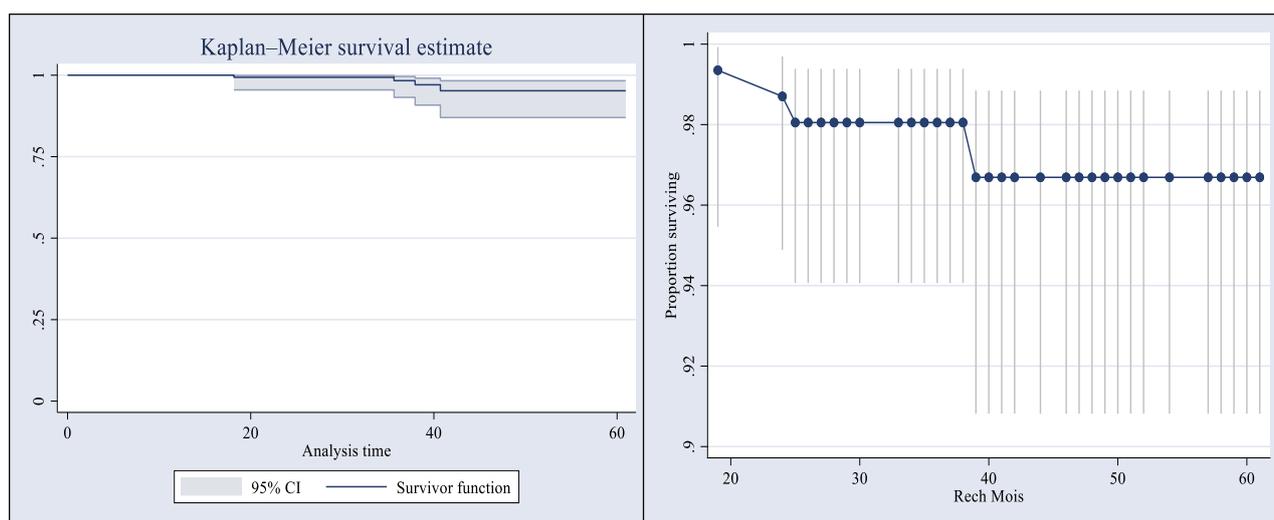
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Rechute Biologique	Sans Rechute Biologique	SSRB	Taux de SSRB (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	154	1	0	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
20-25	153	2	2	0,9804	98,04%	0,0112	[0,9406-0,9936]
25-30	149	0	37	0,9804	98,04%	0,0112	[0,9406-0,9936]
30-35	112	0	17	0,9804	98,04%	0,0112	[0,9406-0,9936]
35-40	95	1	38	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
40-45	56	0	9	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
45-50	47	0	16	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
50-55	31	0	10	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
55-60	21	0	16	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
60-65	5	0	5	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
<b>Total</b>	<b>154</b>	<b>4</b>	<b>150</b>				

Le taux de survie sans récurrence biochimique était de **96,63%** avec un intervalle de confiance à 95% [0,9059-0,9882].

**16.2. La courbe de survie sans récurrence biochimique de tous les patients :**



**Fig.47 :** La courbe de survie sans récurrence biochimique de tous les patients.



**Fig.48 :** La courbe de survie sans récurrence biochimique de tous les patients : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

**16.3. Survie sans récurrence biochimique par groupe (Hypo-fractionné versus Normo-fractionné) :**

**Tableau n° 109 :** Survie sans récurrence biochimique selon les groupes.

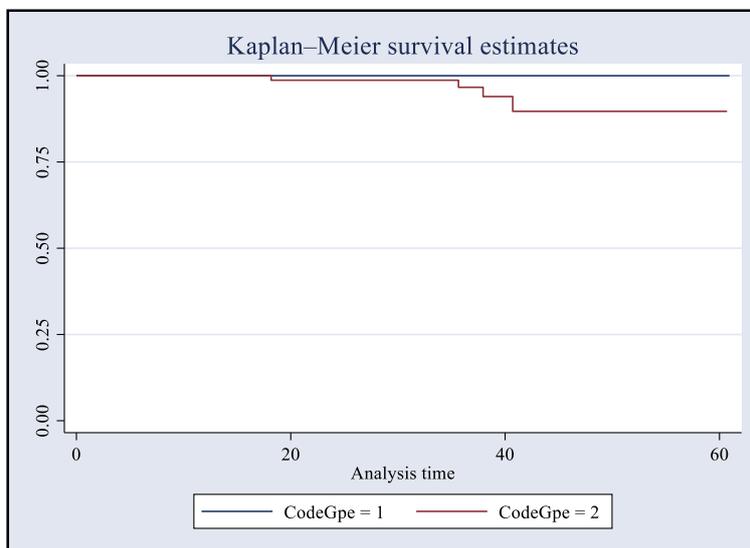
Groupe Normo-Fractionné							
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Rechute Biologique	Sans Rechute Biologique	SSRB	Taux de SSRB (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
20-25	77	0	2	1,000	100%	0,000	.-.
25-30	75	0	19	1,000	100%	0,000	.-.
30-35	56	0	8	1,000	100%	0,000	.-.
35-40	48	0	14	1,000	100%	0,000	.-.
40-45	34	0	6	1,000	100%	0,000	.-.
45-50	28	0	8	1,000	100%	0,000	.-.
50-55	20	0	7	1,000	100%	0,000	.-.
55-60	13	0	9	1,000	100%	0,000	.-.
60-65	4	0	4	1,000	100%	0,000	.-.
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>0</b>	<b>77</b>				

Groupe Hypo-Fractionné							
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Rechute Biologique	Sans Rechute Biologique	SSRB	Taux de SSRB (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	77	1	0	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
20-25	76	2	0	0,961	96,10%	0,0221	[0,8841-0,9873]
25-30	74	0	18	0,961	96,10%	0,0221	[0,8841-0,9873]
30-35	56	0	9	0,961	96,10%	0,0221	[0,8841-0,9873]
35-40	47	1	24	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
40-45	22	0	3	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
45-50	19	0	8	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
50-55	11	0	3	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
55-60	8	0	7	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
60-65	1	0	1	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>4</b>	<b>73</b>				

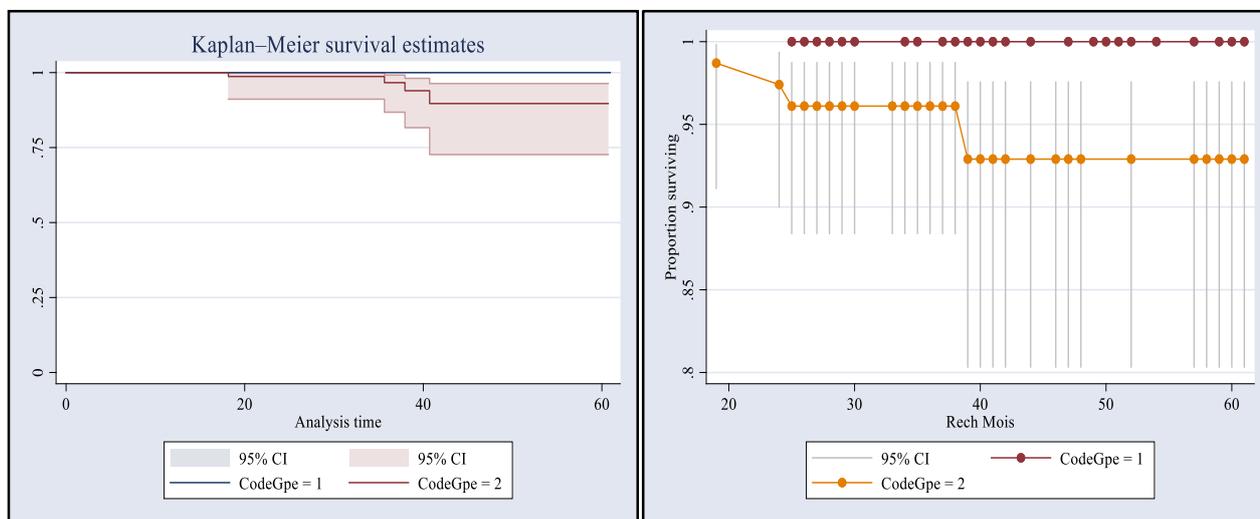
Le taux de survie sans récurrence biochimique des patients dans les deux groupes était de **96,63%**. Il était supérieur dans le groupe normo-fractionné (**100%**) par rapport au groupe hypo-fractionné (**92,90%**) avec un **Log-Rank** estimé à **4,34** et un  $p = 0,0371$ , donc, une **DS** (différence statistiquement significative).

**16.4. La courbe de survie sans récurrence biochimique par groupe (Hypo-fractionné versus Normo-fractionné) :**



*Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné*

**Fig.49 :** La courbe de survie sans récurrence biochimique selon les groupes.



*Gpe=1 : Normo-Fractionné,      Gpe=2 : Hypo-Fractionné*

**Fig.50 :** La courbe de survie sans récurrence biochimique selon les deux groupes : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

**17. Survie spécifique au cancer de la prostate (SSCP) :**

**La Survie spécifique au cancer de la prostate (SSCP) :** définie comme la durée entre la randomisation et la date de survenue du décès suite au cancer de la prostate ou jusqu'à la date des dernières nouvelles.

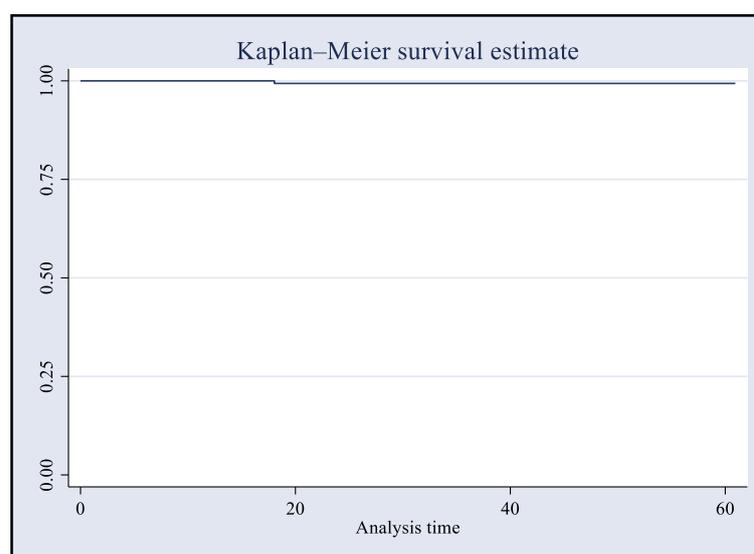
**17.1. Survie spécifique au cancer de la prostate des deux groupes (Hypo-fractionné + Normo-fractionné) (SSCP) :**

**Tableau n° 110 :** Survie spécifique au cancer de la prostate de tous les patients.

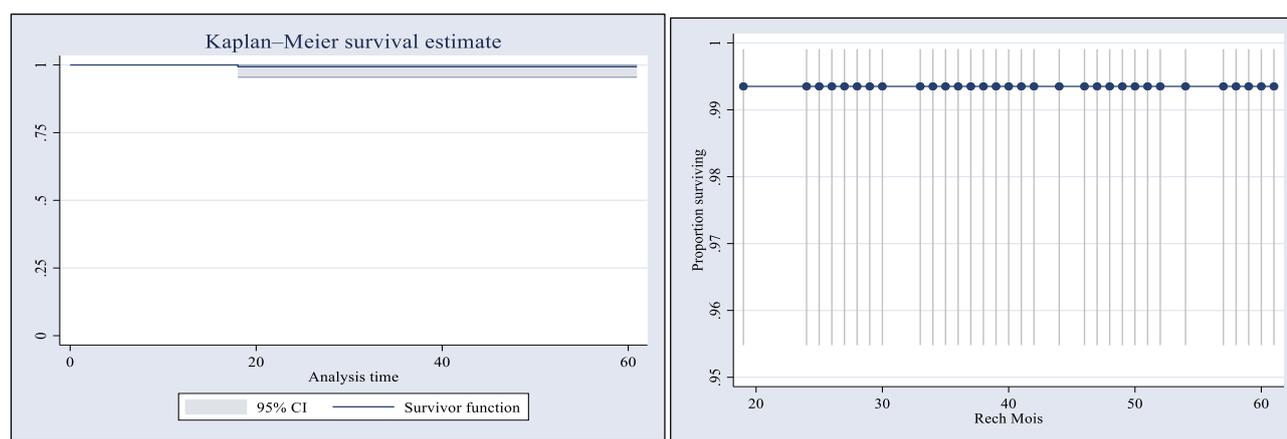
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Décès lié au cancer Prostate (Survie spécifique)	Sans Survie spécifique	SSCP	Taux de SSCP (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	154	1	0	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
20-25	153	0	4	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
25-30	149	0	37	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
30-35	112	0	17	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
35-40	95	0	39	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
40-45	56	0	9	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
45-50	47	0	16	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
50-55	31	0	10	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
55-60	21	0	16	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
60-65	5	0	5	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
<b>Total</b>	<b>154</b>	<b>1</b>	<b>153</b>				

Le taux de survie spécifique au cancer de la prostate était de **99,35%** avec un intervalle de confiance à 95% [0,9548-0,9991].

**17.2. La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate des deux groupes (Hypo-fractionné + Normo-fractionné) :**



**Fig.51 :** La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate de tous les patients.



Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné

Fig.52 : La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate de tous les patients : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

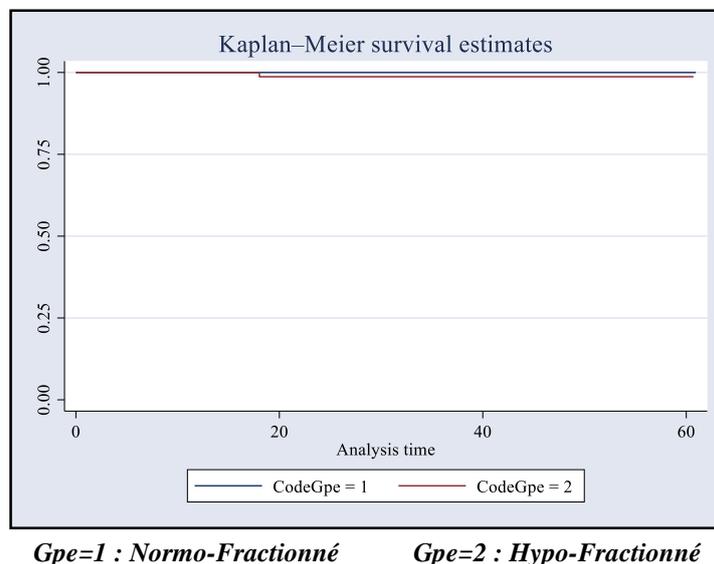
**17.3. Survie spécifique au cancer de la prostate par groupe (Hypo-fractionné versus Normo-fractionné) :**

Tableau n° 111 : Survie spécifique selon les deux groupes.

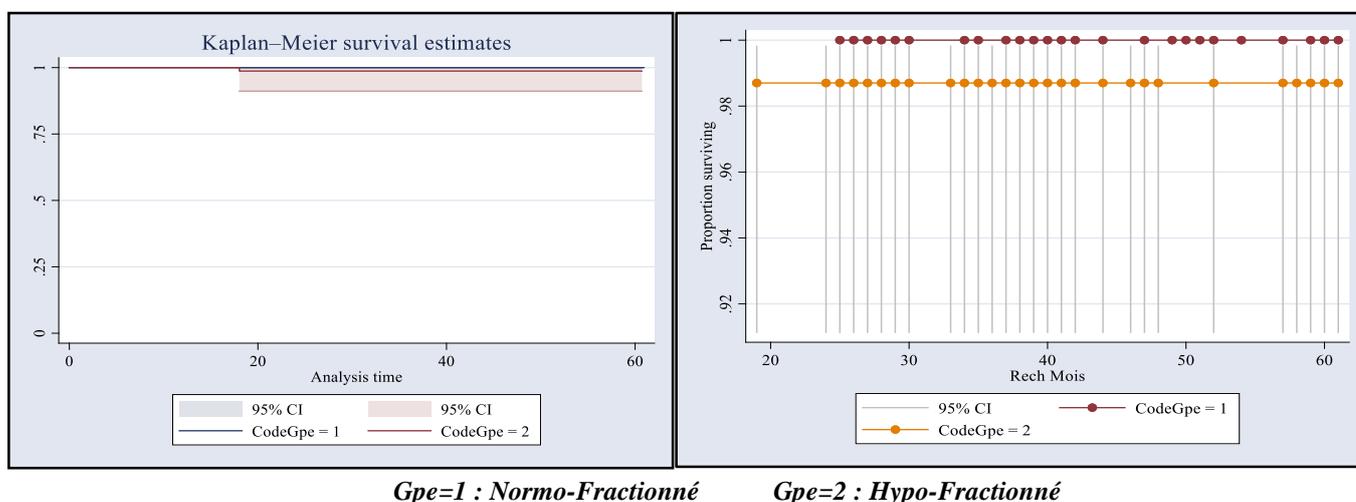
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Décès lié au cancer Prostate (Survie spécifique)	Sans Survie spécifique	SSCP	Taux de SSCP (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
<b>Le groupe Normo-Fractionné</b>							
20-25	77	0	2	1,000	100%	0,000	.-. .
25-30	75	0	19	1,000	100%	0,000	.-. .
30-35	56	0	8	1,000	100%	0,000	.-. .
35-40	48	0	14	1,000	100%	0,000	.-. .
40-45	34	0	6	1,000	100%	0,000	.-. .
45-50	28	0	8	1,000	100%	0,000	.-. .
50-55	20	0	7	1,000	100%	0,000	.-. .
55-60	13	0	9	1,000	100%	0,000	.-. .
60-65	4	0	4	1,000	100%	0,000	.-. .
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>0</b>	<b>77</b>				
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Décès lié au cancer Prostate (Survie spécifique)	Sans Survie spécifique	SSCP	Taux de SSCP (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
<b>Le groupe Hypo-Fractionné</b>							
<b>15-20</b>	<b>77</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,987</b>	<b>98,70%</b>	<b>0,0129</b>	<b>[0,9114-0,9982]</b>
20-25	76	0	2	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
25-30	74	0	18	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
30-35	56	0	9	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
35-40	47	0	25	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
40-45	22	0	3	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
45-50	19	0	8	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
50-55	11	0	3	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
55-60	8	0	7	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
60-65	1	0	1	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>1</b>	<b>76</b>				

Le taux de survie spécifique au cancer de la prostate des deux groupes était de **99,35%**. Il est supérieur dans le groupe normo-fractionné (100%) par rapport au groupe hypo-fractionné (98,70%) avec un **Log-Rank estimé à 1,00** et un  **$p = 0,3173$** , donc, **une DNS** (différence statistiquement non significative).

**17.4. La courbe de survie spécifique au cancer de la prostate des deux groupes (Hypo-fractionné versus Normo-fractionné) :**



**Fig.53 :** La courbe de survie spécifique selon les deux groupes.



**Fig.54 :** La courbe de survie spécifique selon les deux groupes : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

**18. Survie sans progression :**

**La survie sans progression :** est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de première preuve de **récidives-locales, régionales ou de métastases à distance** ou la date de survenue du décès quelle que soit la cause et peu importe l'évènement qui se produit en premier, ou la date des dernières nouvelles.

On définit alors :

- La survie sans progression locale(SSRC)
- La survie sans progression loco-régionale (SSRLR)
- La survie sans progression à distance(SSRM)

**18.1. La Survie sans progression locale :**

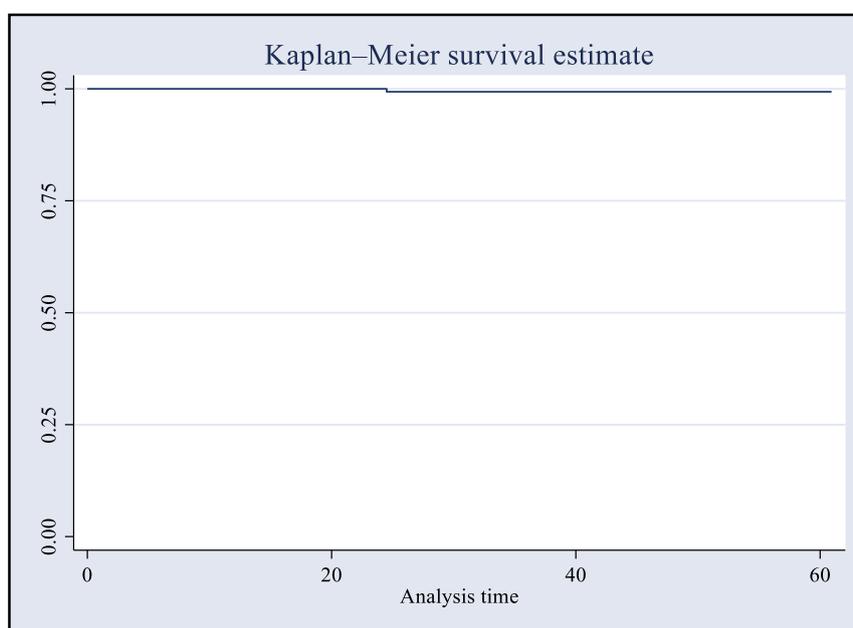
**18.1.1. Survie sans progression locale des deux groupes (Hypo-fractionné + Normo-fractionné) :**

**Tableau n° 112 :** Survie sans progression locale de tous les patients.

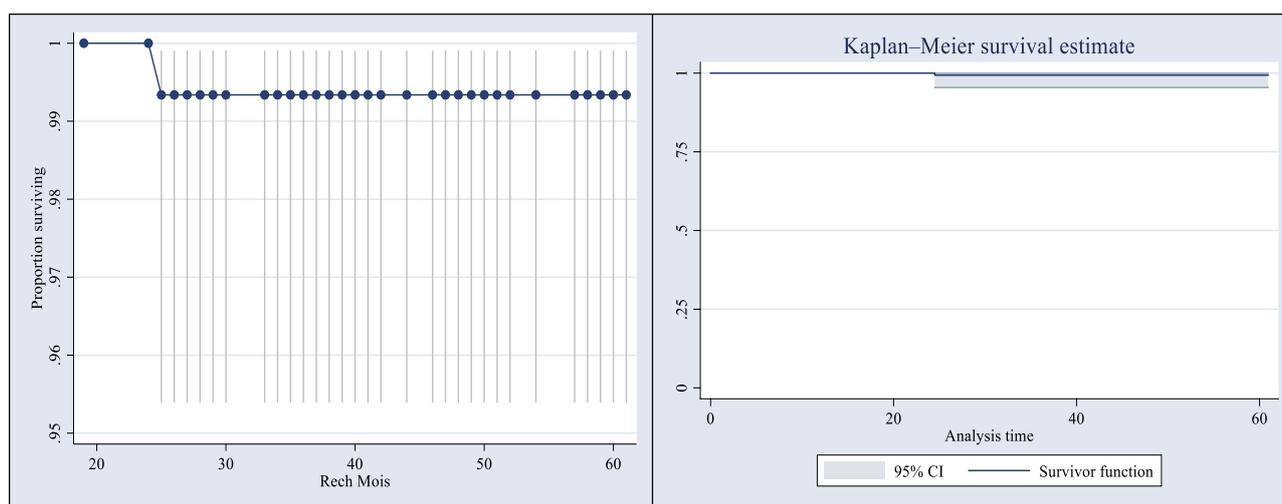
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Récidive locale liée au cancer prostate	Sans récurrence locale	SSRC	Taux de SSRC (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	154	0	1	1,0000	100%	0	.-.-.
<b>20-25</b>	<b>153</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0,9934</b>	<b>99,34%</b>	<b>0,0066</b>	<b>[0,9541-0,9991]</b>
25-30	149	0	37	0,9934	99,34%	0,0066	[0,9541-0,9991]
30-35	112	0	17	0,9934	99,34%	0,0066	[0,9541-0,9991]
35-40	95	0	39	0,9934	99,34%	0,0066	[0,9541-0,9991]
40-45	56	0	9	0,9934	99,34%	0,0066	[0,9541-0,9991]
45-50	47	0	16	0,9934	99,34%	0,0066	[0,9541-0,9991]
50-55	31	0	10	0,9934	99,34%	0,0066	[0,9541-0,9991]
55-60	21	0	16	0,9934	99,34%	0,0066	[0,9541-0,9991]
60-65	5	0	5	0,9934	99,34%	0,0066	[0,9541-0,9991]
<b>Total</b>	<b>154</b>	<b>1</b>	<b>153</b>				

Le taux de survie sans progression locale de l'ensemble des patients était de **99,34%** avec un intervalle de confiance à 95% [95,39%-99,91%].

**18.1.2. La courbe de survie sans progression locale des deux groupes (Hypo-fractionné + Normo-fractionné) :**



**Fig.55 :** La courbe de survie sans progression locale de tous les patients.



Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné

**Fig.56 :** La courbe de survie sans progression locale de tous les patients : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

**18.1.3. Survie sans progression locale par groupe (Hypo-fractionné versus Normo-fractionné) :**

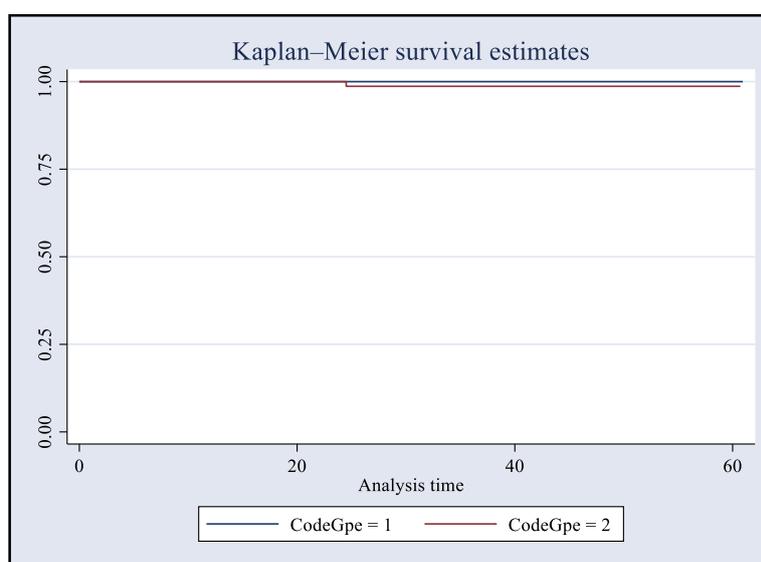
**Tableau n° 113 :** Survie sans progression locale selon les deux groupes.

Le groupe Normo-Fractionné							
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Récidive locale liée au cancer prostate	Sans récidive locale	SSRC	Taux de SSRC (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
20-25	77	0	2	1,0000	100%	0,0000	.-- .
25-30	75	0	19	1,0000	100%	0,0000	.-- .
30-35	56	0	8	1,0000	100%	0,0000	.-- .
35-40	48	0	14	1,0000	100%	0,0000	.-- .
40-45	34	0	6	1,0000	100%	0,0000	.-- .
45-50	28	0	8	1,0000	100%	0,0000	.-- .
50-55	20	0	7	1,0000	100%	0,0000	.-- .
55-60	13	0	9	1,0000	100%	0,0000	.-- .
60-65	4	0	4	1,0000	100%	0,0000	.-- .
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>0</b>	<b>77</b>				
Le groupe Hypo-Fractionné							
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Récidive locale liée au cancer prostate	Sans récidive locale	SSRC	Taux de SSRC (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	77	0	1	1,0000	100,00%	0	.-- .
<b>20-25</b>	<b>76</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0,9868</b>	<b>98,68%</b>	<b>0,0132</b>	<b>[0,9097-0,9981]</b>
25-30	74	0	18	0,9868	98,68%	0,0132	[0,9097-0,9981]
30-35	56	0	9	0,9868	98,68%	0,0132	[0,9097-0,9981]
35-40	47	0	25	0,9868	98,68%	0,0132	[0,9097-0,9981]
40-45	22	0	3	0,9868	98,68%	0,0132	[0,9097-0,9981]

45-50	19	0	8	0,9868	98,68%	0,0132	[0,9097-0,9981]
50-55	11	0	3	0,9868	98,68%	0,0132	[0,9097-0,9981]
55-60	8	0	7	0,9868	98,68%	0,0132	[0,9097-0,9981]
60-65	1	0	1	0,9868	98,68%	0,0132	[0,9097-0,9981]
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>1</b>	<b>76</b>				

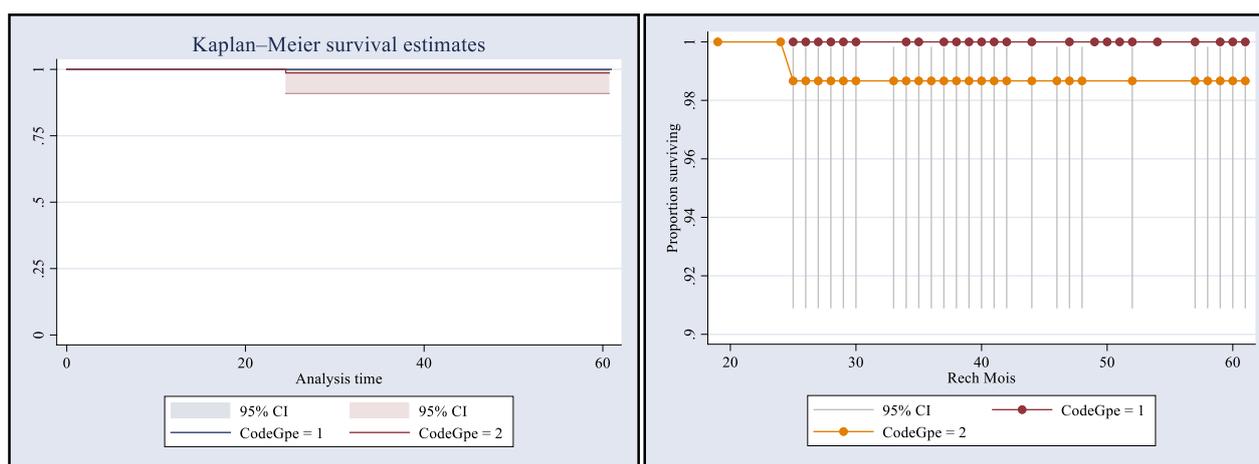
Le taux de survie sans progression locale des deux groupes était de **99,34%**. Il est supérieur dans le groupe normo-fractionné (100%) par rapport au groupe hypo-fractionné (98,67%) avec un **Log-Rank estimé à 1,03** et un **p = 0,3109**, donc, **une DNS** (différence statistiquement non significative).

**18.1.4. La courbe de survie sans progression locale des deux groupes (Hypo-fractionné versus Normo-fractionné) :**



*Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné*

**Fig.57 :** La courbe de survie sans progression locale des deux groupes.



*Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné*

**Fig.58 :** La courbe de survie sans progression locale des deux groupes : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

**18.2. La Survie sans progression loco-régionale (SSRLR) :**

Aucun cas de rechute loco-régionale n'est enregistré chez les 154 malades, composant les deux groupes de l'étude. Donc, le taux de survie sans progression loco-régionale est de 100%.

**18.3. La survie sans progression à distance (SSRM) :**

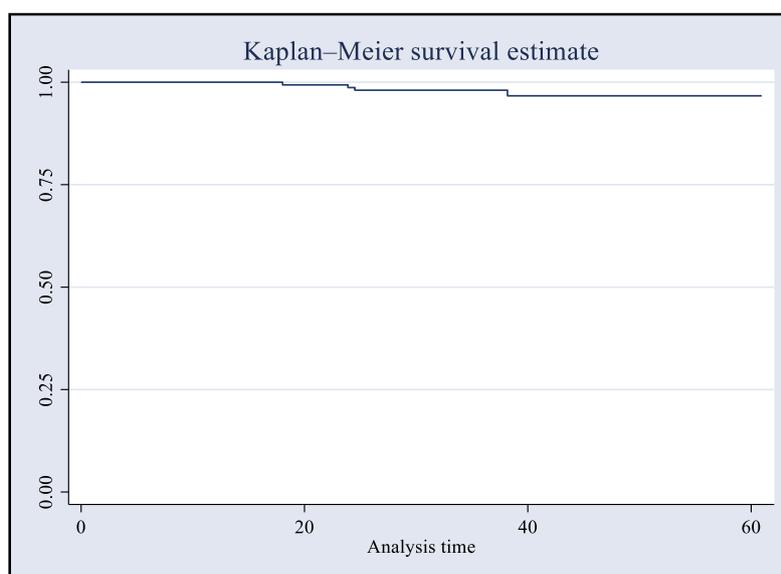
**18.3.1. Survie sans progression à distance de tous les patients :**

**Tableau n° 114 :** Survie sans progression à distance de tous les patients.

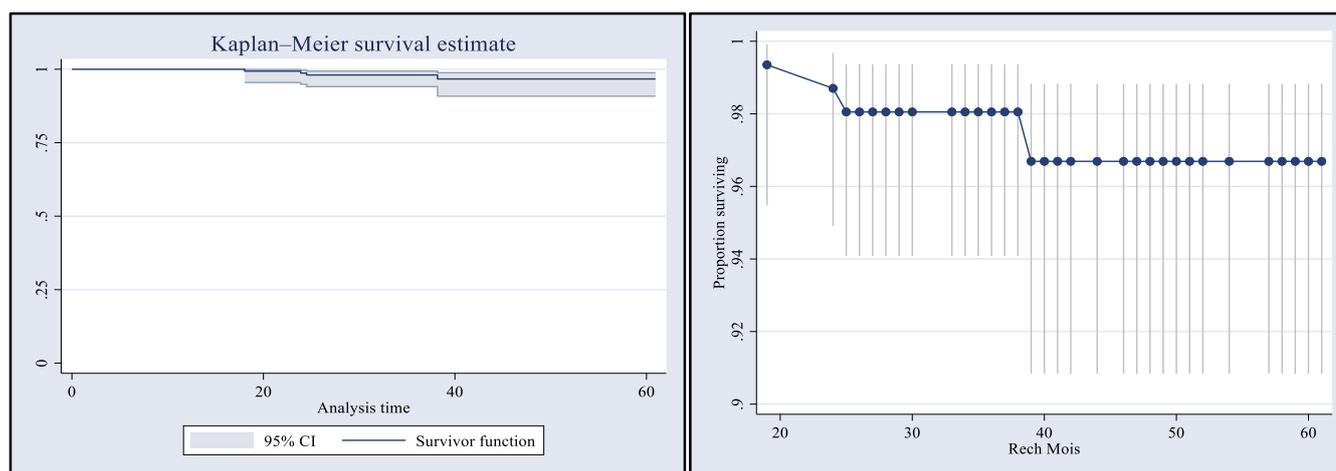
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Récidive à distance	Sans récidive à distance	SSRM	Taux de SSRM (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	154	1	0	0,9935	99,35%	0,0065	[0,9548-0,9991]
20-25	153	2	2	0,9804	98,04%	0,0112	[0,9406-0,9936]
25-30	149	0	37	0,9804	98,04%	0,0112	[0,9406-0,9936]
30-35	112	0	17	0,9804	98,04%	0,0112	[0,9406-0,9936]
35-40	95	1	38	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
40-45	56	0	9	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
45-50	47	0	16	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
50-55	31	0	10	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
55-60	21	0	16	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
60-65	5	0	5	0,9675	96,75%	0,0169	[0,9110-0,9884]
<b>Total</b>	<b>154</b>	<b>4</b>	<b>150</b>				

Le taux de survie sans progression à distance de tous les patients était de **96,63%** avec un intervalle de confiance à 95% [90,59%-98,82%].

**18.3.2. La courbe de survie sans progression à distance de tous les patients :**



**Fig.59 :** La courbe de survie sans progression à distance de tous les patients.



*Gpe=1 : Normo-Fractionné*      *Gpe=2 : Hypo-Fractionné*

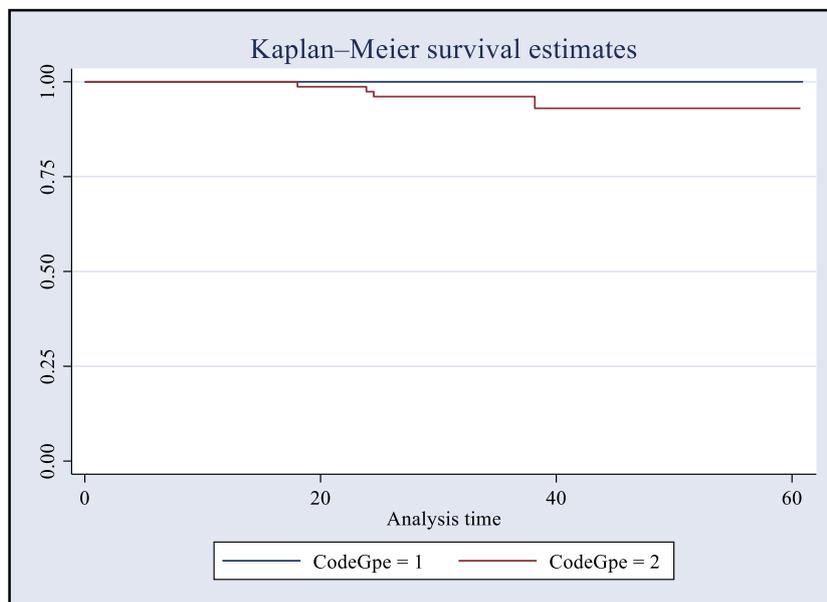
**Fig.60** : La courbe de survie sans progression à distance de tous les patients : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

**18.3.3. Survie sans progression à distance du cancer de la prostate par groupe (Hypo-fractionné versus Normo-fractionné) :**

**Tableau n° 115** : Survie sans progression à distance selon les groupes.

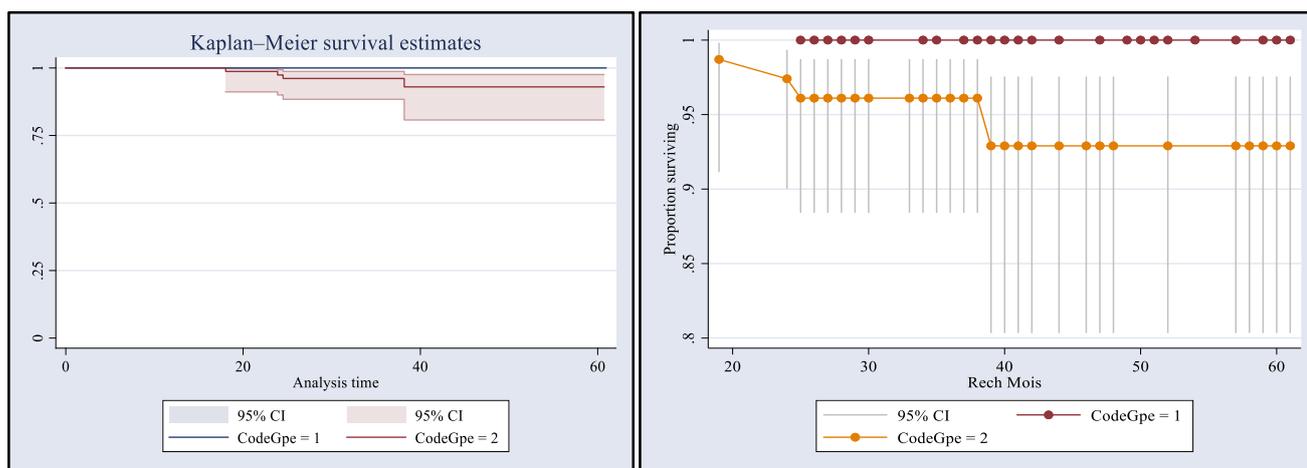
Le groupe Normo-Fractionné							
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Récidive à distance	Sans récidive à distance	SSRM	Taux de SSRM (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
20-25	77	0	2	1,00000	100%	0,00000	.--.
25-30	75	0	19	1,00000	100%	0,00000	.--.
30-35	56	0	8	1,00000	100%	0,00000	.--.
35-40	48	0	14	1,00000	100%	0,00000	.--.
40-45	34	0	6	1,00000	100%	0,00000	.--.
45-50	28	0	8	1,00000	100%	0,00000	.--.
50-55	20	0	7	1,00000	100%	0,00000	.--.
55-60	13	0	9	1,00000	100%	0,00000	.--.
60-65	4	0	4	1,00000	100%	0,00000	.--.
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>0</b>	<b>77</b>				
Le groupe Hypo-Fractionné							
Intervalle du temps (Mois)	Total des malades	Récidive à distance	Sans récidive à distance	SSRM	Taux de SSRM (%)	Erreur Std.	[I.C. à 95%]
15-20	77	1	0	0,987	98,70%	0,0129	[0,9114-0,9982]
20-25	76	2	0	0,961	96,10%	0,0221	[0,8841-0,9873]
25-30	74	0	18	0,961	96,10%	0,0221	[0,8841-0,9873]
30-35	56	0	9	0,961	96,10%	0,0221	[0,8841-0,9873]
35-40	47	1	24	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
40-45	22	0	3	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
45-50	19	0	8	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
50-55	11	0	3	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
55-60	8	0	7	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
60-65	1	0	1	0,9336	93,36%	0,0345	[0,8210-0,9763]
<b>Total</b>	<b>77</b>	<b>4</b>	<b>73</b>				

Le taux de survie sans progression à distance était de **96,63%**. Il est supérieur dans le groupe normo-fractionné (100%) par rapport au groupe hypo-fractionné (96,63%) avec un **Log-Rank** estimé à **4,34** et un  $p = 0,0371$ , donc, **une DS** (différence statistiquement significative)



*Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné*

**Fig.61** : La courbe de survie sans progression à distance selon les groupes.



*Gpe=1 : Normo-Fractionné      Gpe=2 : Hypo-Fractionné*

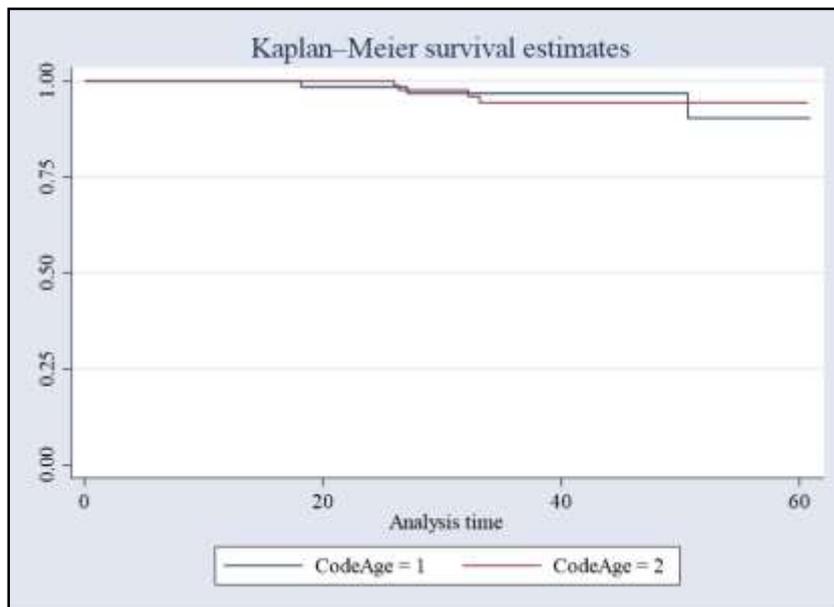
**Fig.62** : La courbe de survie sans progression à distance selon les groupes : (A ; intervalle de confiance), (B ; avec détails des évènements).

**18.4. La Survie globale selon les facteurs pronostiques :**

**18.4.1. Survie globale selon l'âge :**

Nos patients ont été repartis ont été répartis selon l'âge en 2 classes :

- Classe de < 70 ans.
- Classe de  $\geq 70$  ans.



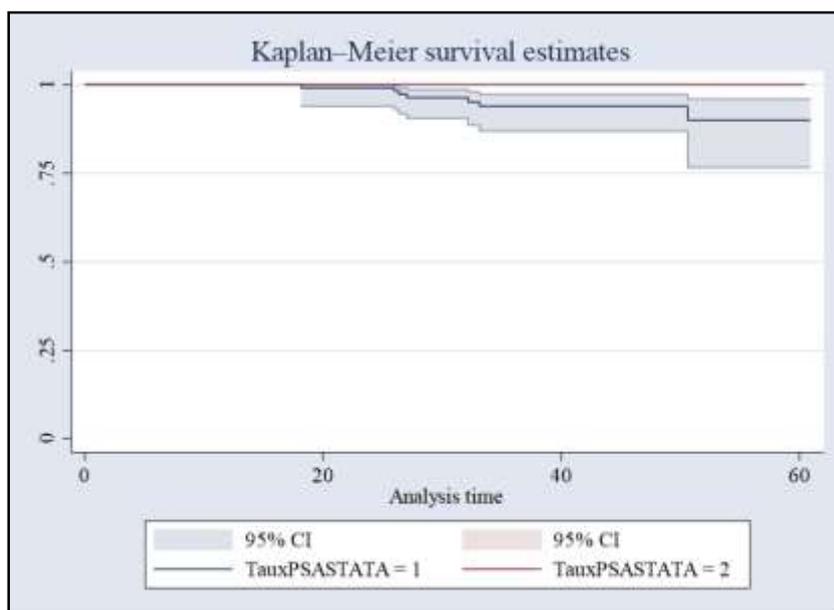
**Test Log-rank = 0,01 avec un p = 0,9054 (DNS)**

**Fig.63 :** La courbe de survie globale par groupe d'âge de tous les patients.

**18.4.2. Survie globale selon le taux de PSA initial :**

Les taux de PSA initiaux des malades ont été répartis en 2 classes :

- Classe dont le taux de PSA initial  $\leq 20$ .
- Classe dont le taux de PSA initial  $> 20$ .



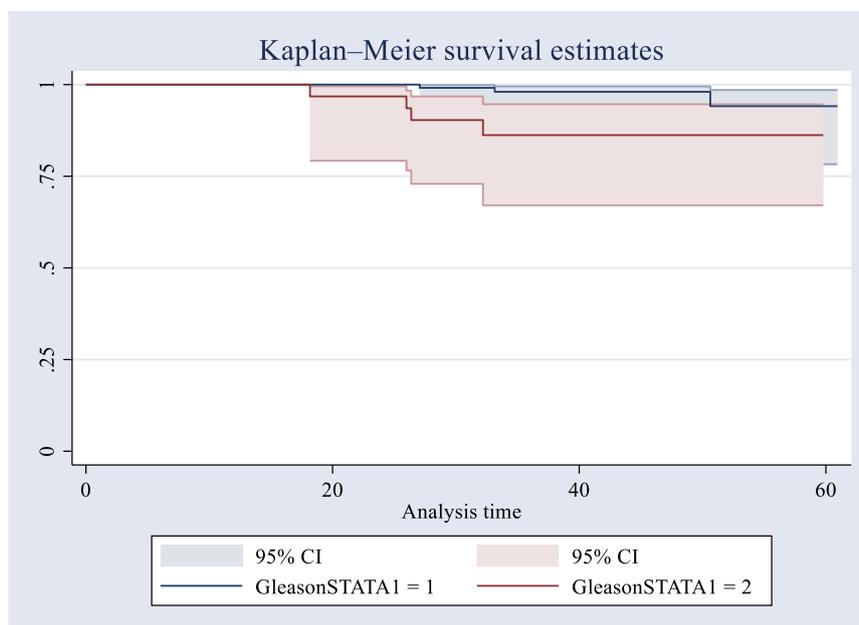
**Test Log-rank =2,57 avec un p = 0,1087 (DNS)**

**Fig.64 :** La courbe de survie globale par groupe du taux de PSA initial de tous les patients.

### 18.4.3. Survie globale selon le score de Gleason :

Le score de Gleason des malades a été réparti en 2 classes :

- Classe dont le score de Gleason = 3+3 ou 3+4.
- Classe dont le score de Gleason = 4+3.



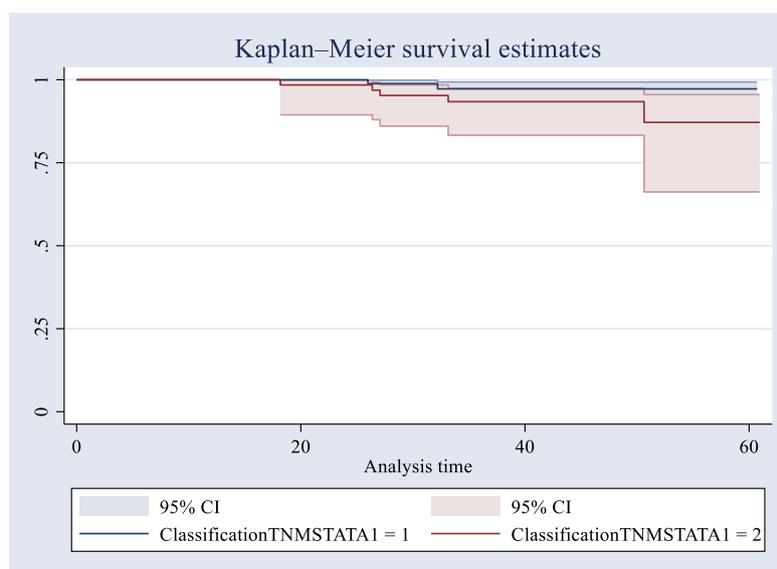
**Test Log-rank = 6,47 avec un p = 0,01 (DS)**

**Fig.65 :** La courbe de survie globale par groupe du score de Gleason de tous les patients.

### 18.4.4. Survie globale selon la classification TNM :

La classification TNM des malades a été répartie en 2 groupes :

- Groupe dont La classification TNM = T1CN0M0 + T2aN0M0 + T2bN0M0.
- Groupe dont la classification TNM = T2cN0M0 + T3aN0M0.



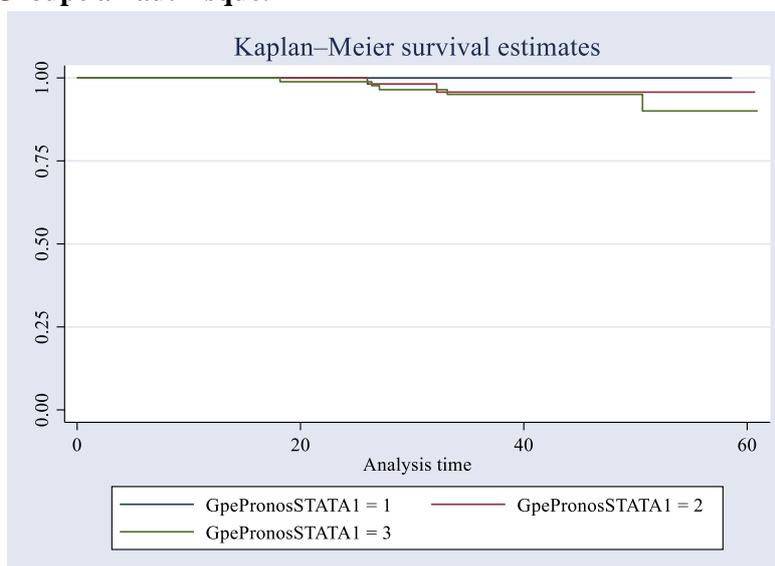
**Test Log-rank = 2,11 avec un p = 0,1462 (DNS)**

**Fig.66 :** La courbe de survie globale par groupe TNM de tous les patients.

### 18.4.5. Survie globale selon le groupe pronostique à risque :

Les groupes pronostiques à risque des malades a ont été répartis en 3 groupes :

- **Groupe 1 : Groupe à bas risque.**
- **Groupe 2 : Groupe à risque intermédiaire.**
- **Groupe 3 : Groupe à haut risque.**



**Test Log-rank = 0,69 avec un p = 0,7079 (DNS)**

**Fig.67 :** La courbe de survie globale par groupe pronostique à risque de tous les patients.

### 19. Qualité de vie :

#### 19.1. Taux de participation au questionnaire :

La participation des patients au questionnaire était de 65%, soit 100 patients. Elle était de 66,2% pour le groupe normo-fractionné (51 patients) et de 63,6% pour le groupe hypo-fractionné (49 patients). La plupart des patients ont rempli les questionnaires avec l'aide du médecin. Dans la majorité des cas nos patients rencontraient un problème concernant les questions sur la fonction et l'activité sexuelle.

Cependant, l'item « aide à l'incontinence » a été exclu du fait de la non-compliance et du refus des patients, de le remplir correctement, donc le nombre des items dans le questionnaire PR25 était de 24 items.

#### 19.2. Les caractéristiques des patients :

**Tableau n° 116 :** Les caractéristiques de base des patients qui ont rempli le questionnaire.

Variable	Radiothérapie normo-fractionnée (N=49)	Radiothérapie hypo-fractionnée (N=51)	Total (N=100)
<b>Age (ans)</b>	<i>N(%)</i>	<i>N(%)</i>	<i>N(%)</i>
<70	21 (43%)	25 (49%)	46 (46%)
≥ 70	28 (57%)	26 (51%)	54 (54%)
<b>Médian</b>	72	70	72
<b>Min</b>	57	50	50
<b>Max</b>	80	80	80
<b>État général</b>			
<b>Ik 90</b>	43 (88%)	49 (96%)	92 (92%)
<b>Ik 80</b>	6 (12%)	2 (4%)	8 (8%)
<b>Milieu de vie</b>			

<b>Rural</b>	21 (43%)	23 (45%)	44 (44%)
<b>Semi-rural</b>	9 (18%)	7 (14%)	16 (16%)
<b>Urbain</b>	19 (39%)	21 (41%)	40 (40%)
<b>Niveau socio-économique</b>			
<b>Bas</b>	7 (14%)	11 (22%)	18 (18%)
<b>Moyen</b>	41 (84%)	39 (76%)	80 (80%)
<b>Élevé</b>	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
<b>Niveau instruction</b>			
<b>Bas</b>	38 (78%)	44 (86%)	82 (82%)
<b>Moyen</b>	7 (14%)	5 (10%)	12 (12%)
<b>Élevé</b>	4 (8%)	2 (4%)	6 (6%)
<b>PSA initial (ng/ml)</b>			
<b>Moyen</b>	16,85	17,48	17,17
<b>Médian</b>	15,76	15,04	15,39
<b>Min</b>	5,35	5,49	5,35
<b>Max</b>	31,76	31,00	31,76
<b>TNM : Catégorie de T</b>			
<b>T1-T2</b>	40 (82%)	44 (86%)	84 (84%)
<b>T3-T4</b>	9 (18%)	7 (14%)	16 (16%)
<b>Traitement hormonal associé</b>			
<b>Oui</b>	48 (98%)	46 (90%)	94 (94%)
<b>Non</b>	1 (2%)	5 (10%)	6 (6%)

Dans notre série de 154 patients, 100 patients sont éligibles ; l'âge médian était de 72 ans, avec un bon état général (IK90) dans 92% des cas, un niveau socioéconomique dans 80% des cas, un niveau d'instruction bas dans 82% des cas et il s'agit de T1T2 dans 84% des cas. Dans 94% des cas, ces patients ont reçu un traitement hormonal, les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients des deux groupes étaient homogènes, sans différence statistiquement significative.

### 19.3. La corrélation interne par le coefficient alpha de Cronbach :

#### Définition du coefficient $\alpha$ Cronbach :

Le coefficient alpha fut développé par Cronbach (1951) comme une mesure généralisée de la cohérence interne d'une échelle multi-items. C'est le coefficient de fidélité le plus communément utilisé comme estimateur de cohérence interne.

Une valeur  $> 0,70$  est acceptable pour la réalisabilité du questionnaire. Ce coefficient varie entre (0-1), la corrélation est d'autant plus forte qu'il est proche de 1.

**Tableau n° 117 :** La fiabilité du questionnaire (EORTC-QLQ C30 et EORTC-PR25) par échelles, utilisé dans l'étude de la qualité de vie des deux groupes.

Questionnaires	Nombre Items	$\alpha$ Cronbach	Corrélations inter-éléments
<b>EORTC QLQ-C30*</b>	30	0,888	-0,162 - 0,955
Échelles fonctionnelles	15	0,858	-0,075 - 0,0955
Échelles de symptômes	13	0,745	-0,154 - 0,948
Échelle de santé globale et de qualité de vie globale	2	0,849	0,738
<b>EORTC QLQ-PR-25**</b>	25	0,607	-0,468 - 0,955
Échelles fonctionnelles	6	0,819	0,117 - 0,950
Échelles de symptômes	19	0,56	-0,202 - 0,579

\*EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30.

\*\*EORTC QLQ-PR25: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Prostate25.

L'analyse de la fiabilité des questionnaires (EORTC-QLQ-C 30 et EORTC-PR 25) par échelles faite par le coefficient alpha de Cronbach dans les différents domaines a montré que en cas de coefficient supérieur à 0,70, l'analyse est dite acceptable, s'il est de 0,888 l'analyse est dite bonne pour le questionnaire EORTC QLQ-C30, mais s'il est inférieur à 0,70 dans le questionnaire EORTC-PR 25 soit 0,607, elle est dite moyenne.

La fiabilité dans les échelles des deux questionnaires (EROTC QLQ-C30 et EORTC-PR 25) a observé un coefficient supérieur à 0,70, donc l'analyse est dite bonne cependant pour les échelles des symptômes du questionnaire (EORTC-PR 25) elle est de 0,56, elle est donc dite moyenne.

**Tableau n° 118 :** La fiabilité du questionnaire QLQ-PR25 par item, utilisé dans l'étude de la qualité de vie des deux groupes.

EORTC QLQ-PR25*	Abréviation du score	Nbre Items	Questions	α Cronbach	Corrélations inter-éléments
<b>1. Échelles de symptômes :</b>					
<b>1.1. Symptômes urinaires</b>	<b>PRSU</b>	8	1–7, 9	0,350	-0,146 - 0,579
<b>1.2. Aide à l'incontinence</b>	<b>PRAI</b>	1	8	-----	-----
<b>1.3. Symptômes intestinaux</b>	<b>PRSI</b>	4	10–13	0,029	-0,202 - 0,200
<b>1.4. Traitement hormonal</b>	<b>PRTH</b>	6	14–19	0,377	-0,122 - 0,449
<b>2. Échelles fonctionnelles :</b>					
<b>2.1. Activité sexuelle</b>	<b>PRAS</b>	2	20, 21	0,904	0,825
<b>2.2. Fonction sexuelle</b>	<b>PRFS</b>	4	22-25.	0,856	0,403 - 0,950

\*\*EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Prostate25.*

L'analyse de la fiabilité du questionnaire (EORTC-PR 25) par items par le coefficient d'alpha Cronbach a objectivé un coefficient inférieur à 0,70. Il est de 0,350 donc (inacceptable) dans les échelles symptômes urinaires (PRSU), il est de 0,29 dans les symptômes intestinaux (PRSI) et 0,377 dans le traitement hormonal (PRTH) par contre le coefficient était supérieur à 0,80, donc bon pour les échelles fonctionnelles, il est de 0,856 pour la fonction sexuelle et de 0,940 (excellent) pour les échelles d'activité sexuelle.

Les corrélations inter items dans les échelles des symptômes de questionnaire EORTC QLQ-PR 25 était faible dite (15-40) par rapport à celui de l'échelle fonctionnelle, la corrélation inter-éléments pour le questionnaire EORTC-PR 25 était bonne pour l'activité sexuelle (0,825) et moyenne (0,40 – 0,90) pour la fonction sexuelle.

**Tableau n° 119 :** Croisement entre les items du questionnaire QLQ-C30 et les items du questionnaire QLQ-PR25 des deux groupes.

Corrélations/ Échelles QLQ-C30	Symptômes urinaires		Symptômes intestinaux		Traitement hormonale		Activité sexuelle	
	Corrélation de Pearson	Sig. (bilatérale)	Corrélation de Pearson	Sig. (bilatérale)	Corrélation de Pearson	Sig. (bilatérale)	Corrélation de Pearson	Sig. (bilatérale)
<b>Échelles fonctionnelles</b>								
<b>S PF2</b>	-0,072	0,479	-0,306**	0,002	-0,255*	0,011	0,013	0,894
<b>S RF2</b>	-0,016	0,873	-0,298**	0,003	-0,199*	0,047	0,075	0,456
<b>S EF</b>	-0,343**	0,000	-0,228*	0,023	-0,177	0,077	0,176	0,080
<b>S CF</b>	-0,618**	0,000	-0,317**	0,001	-0,252*	0,012	0,018	0,855
<b>S SF</b>	-0,392**	0,000	-0,262**	0,009	-0,247*	0,013	-0,030	0,768
<b>S QL2</b>	-0,305**	0,002	-0,409**	0,000	-0,299**	0,003	-0,042	0,676
<b>Échelles des symptômes</b>								
<b>S FA</b>	0,221*	0,027	0,386**	0,000	0,297**	0,003	-0,079	0,437
<b>S NV</b>	----- <sup>c</sup>	----						
<b>S PA</b>	0,048	0,638	0,277**	0,005	0,338**	0,001	-0,115	0,255
<b>S DY</b>	0,024	0,814	0,366**	0,000	0,196	0,051	0,147	0,146
<b>S SL</b>	-0,117	0,245	0,173	0,086	0,228*	0,023	-0,172	0,087
<b>S AP</b>	-0,150	0,137	0,172	0,088	0,184	0,067	-0,155	0,123
<b>S CO</b>	0,082	0,419	0,087	0,390	0,012	0,904	0,173	0,085
<b>S DI</b>	-0,084	0,408	0,179	0,075	0,057	0,572	0,078	0,440
<b>S FI</b>	0,275**	0,006	0,223*	0,026	0,290**	0,003	-0,011	0,917

<i>S PF2</i>	<i>Score Fonctionnement physique</i>	<i>S FA</i>	<i>Score Fatigue</i>	<i>S CO</i>	<i>Score Constipation</i>
<i>S RF2</i>	<i>Score Fonctionnement du rôle</i>	<i>S NV</i>	<i>Score Nausées et vomissements</i>	<i>S DI</i>	<i>Score Diarrhée</i>
<i>S EF</i>	<i>Score Fonctionnement émotionnel</i>	<i>S PA</i>	<i>Score Douleur</i>	<i>S FI</i>	<i>Score Difficultés financières</i>
<i>S CF</i>	<i>Score Fonctionnement cognitif</i>	<i>S DY</i>	<i>Score Dyspnée</i>		
<i>S SF</i>	<i>Score Fonctionnement social</i>	<i>S SL</i>	<i>Score Insomnie</i>		
<i>S QL2</i>	<i>Score État de santé globale</i>	<i>S AP</i>	<i>Score Perte d'appétit</i>		

L'analyse de croisement entre les items des deux questionnaires (QLQ-C 30 et EORTC-PR 25) a montré que certains items sont indispensables entre eux, car si on les enlève, les chiffres de la corrélation vont baisser par contre les items qui sont dissociables, leurs enlèvements entraînent une augmentation des chiffres de la corrélation.

## 19.4. Répartition du score de la qualité de vie selon le questionnaire EORTC QLQ-C30\* :

Tableau n° 120 : Répartition selon le score de la qualité de vie EORTC QLQ-C30\*.

Score	Groupe NF (N=49)			Groupe HF (N=51)		
	Moyenne	Ecart type	Médiane	Moyenne	Ecart type	Médiane
<b>Qualité de vie</b>						
Etat de santé globale / qualité de vie	76,70	12,38	83,33	78,76	8,87	83,33
<b>Échelles fonctionnelles.</b>						
Capacité fonctionnelle	94,01	12,04	100	95,29	11,26	100
Capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir	95,58	11,17	100	96,08	10,85	100
État émotionnel	92,86	9,92	100	96,90	6,45	100
Capacité cognitive	97,96	5,52	100	99,35	3,27	100
Capacité à maintenir les relations sociales	95,92	12,97	100	98,37	6,88	100
<b>Échelles de symptômes.</b>						
Fatigue	8,39	14,08	0,00	5,45	10,74	0,00
Nausées et vomissements	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Douleur	3,74	10,35	0,00	6,86	13,41	0,00
Dyspnée	2,04	8,07	0,00	3,27	10,01	0,00
Insomnie	3,40	10,19	0,00	3,92	10,85	0,00
Manque d'appétit	2,72	9,22	0,00	3,92	10,85	0,00
Constipation	6,12	13,04	0,00	7,84	17,11	0,00
Diarrhées	2,72	9,22	0,00	0,65	4,67	0,00
Difficultés financières	23,81	22,57	33,33	21,57	20,89	33,33

\*EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30.

La moyenne des scores de l'état de santé globale de EORTC QLQ-C30 chez nos patients était de 76,70 pour le bras normo-fractionné *versus* 78,76 pour le bras hypofractionné, une qualité de vie assez bien pour les deux groupes avec une médiane > 83,33.

Pour les autres échelles fonctionnelles de EORTC QLQ-C30, les valeurs des moyennes sont supérieures à 90, ce qui signifie donc une capacité parfaite pour les deux bras de l'étude.

Ainsi que pour les échelles des symptômes, les valeurs sont inférieures à 10, ce qui signifie un niveau bas de problème pour les deux bras. Par contre pour celle des difficultés financières étaient supérieures à 20, il y avait un niveau élevé de problème pour les deux bras de notre série.

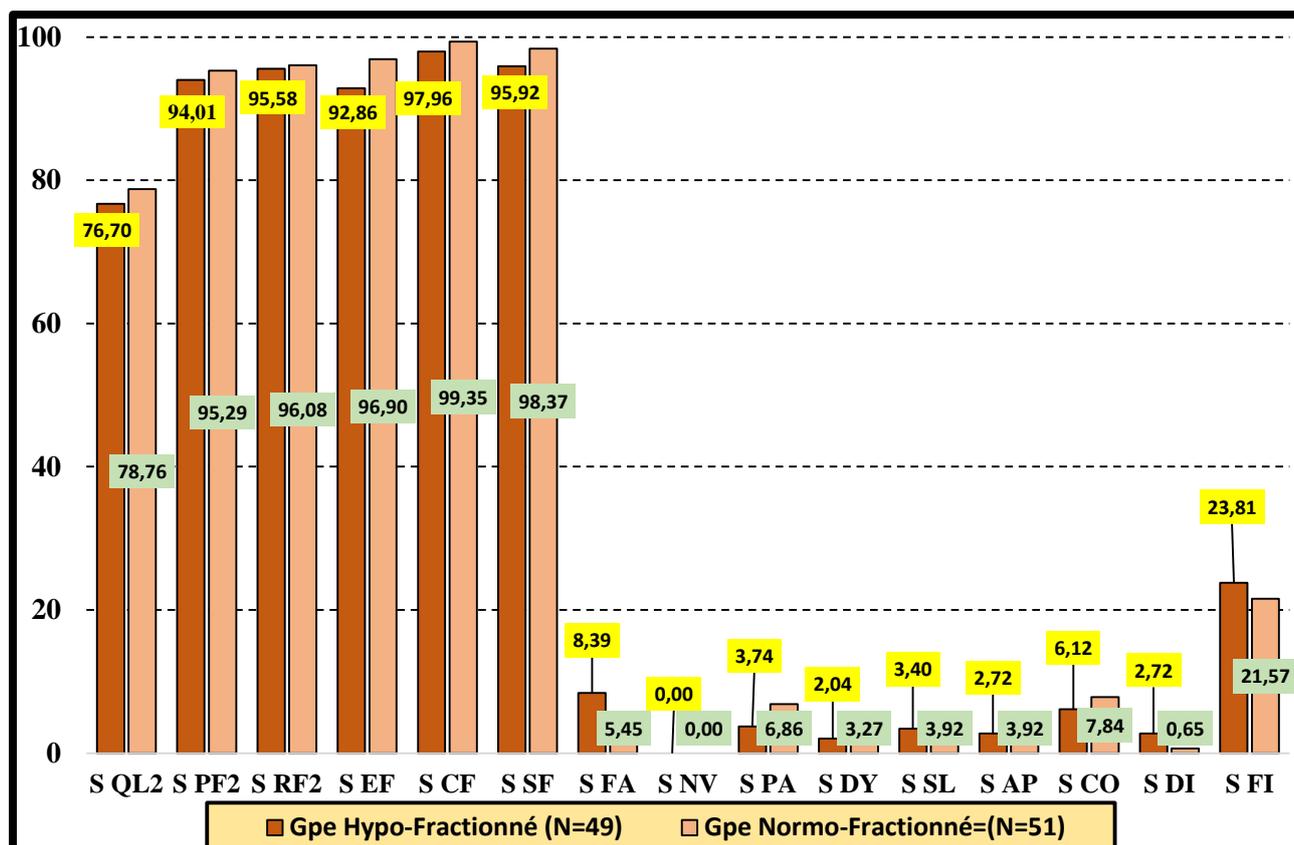


Fig.68 : Répartition de la moyenne des scores des items des échelles fonctionnelles et des échelles de symptômes de nos patients.

<i>S QL2</i>	<i>Score État de santé globale</i>	<i>S FA</i>	<i>Score Fatigue</i>	<i>S CO</i>	<i>Score Constipation</i>
<i>S RF2</i>	<i>Score Fonctionnement du rôle</i>	<i>S NV</i>	<i>Score Nausées et vomissements</i>	<i>S DI</i>	<i>Score Diarrhée</i>
<i>S EF</i>	<i>Score Fonctionnement émotionnel</i>	<i>S PA</i>	<i>Score Douleur</i>	<i>S FI</i>	<i>Score Difficultés financières</i>
<i>S CF</i>	<i>Score Fonctionnement cognitif</i>	<i>S DY</i>	<i>Score Dyspnée</i>		
<i>S SF</i>	<i>Score Fonctionnement social</i>	<i>S SL</i>	<i>Score Insomnie</i>		
<i>S PF2</i>	<i>Score Fonctionnement physique</i>	<i>S AP</i>	<i>Score Perte d'appétit</i>		

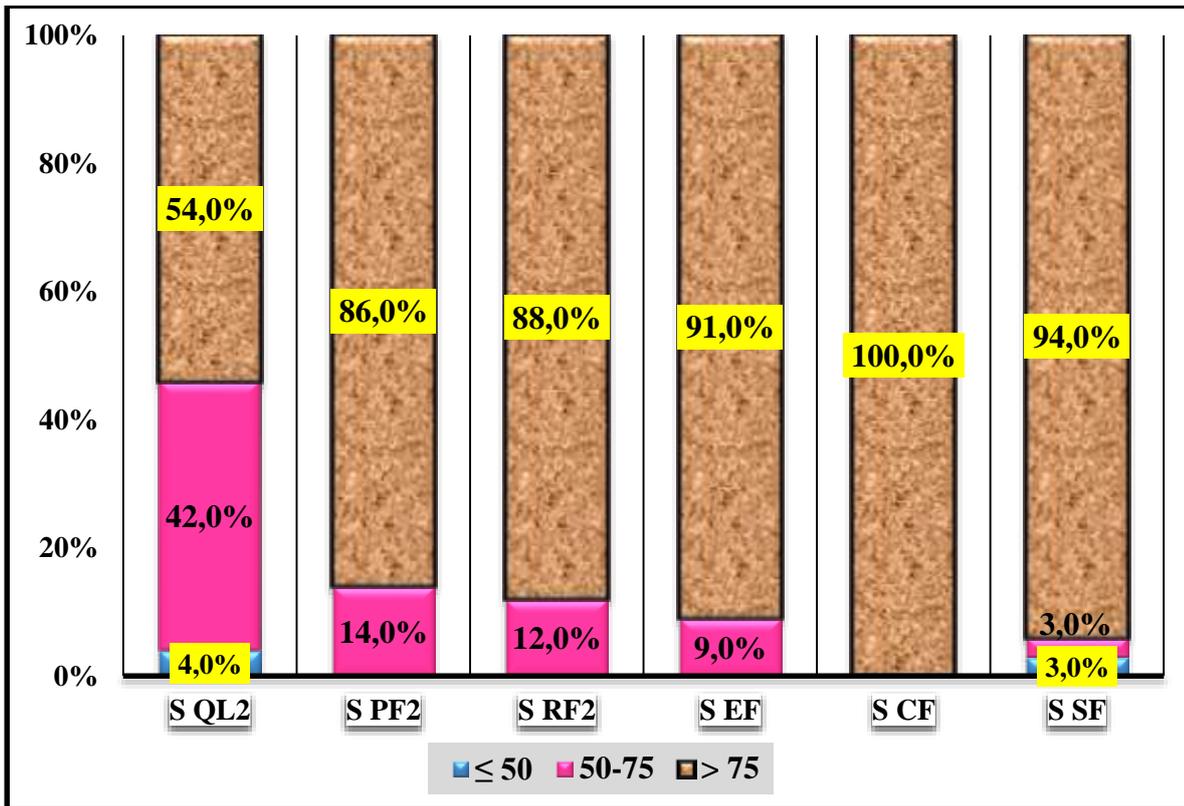


Fig.69 : Répartition des scores des items des échelles fonctionnelles de nos patients.

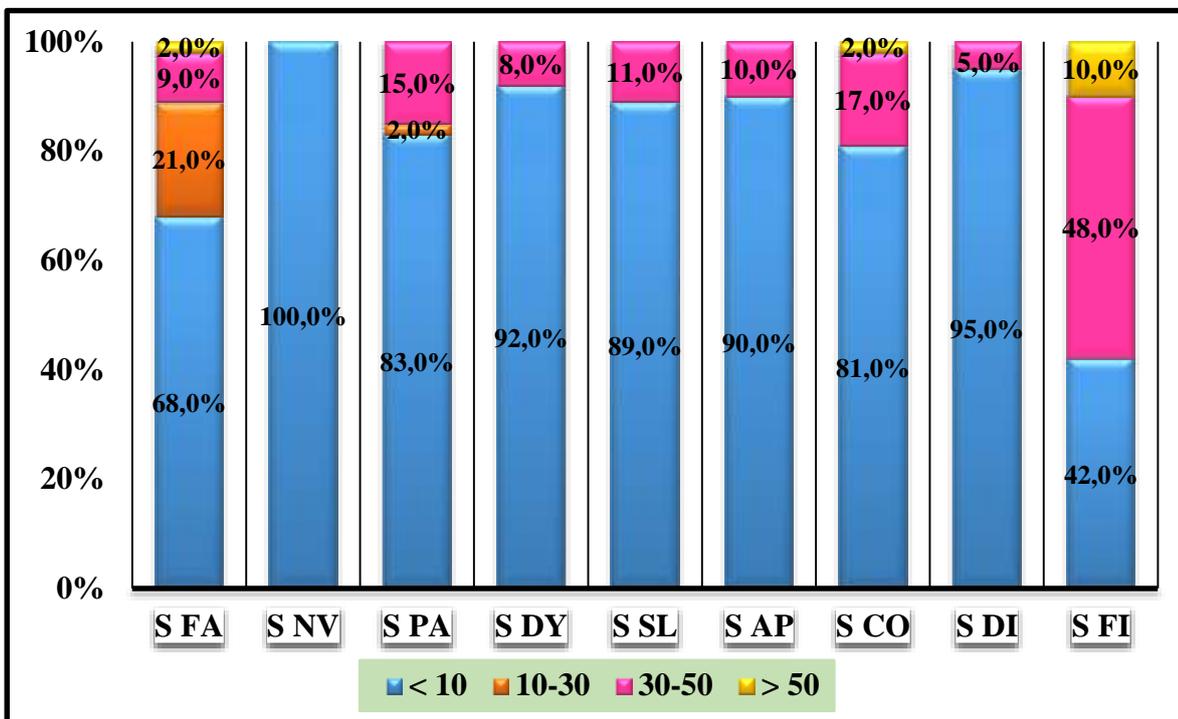


Fig.70 : Répartition des scores des items des échelles de symptômes de nos patients.

**19.5. Répartition du score des échelles du questionnaire EORTC QLQ-PR25 :**

**Tableau n° 121 :** Répartition selon le score des échelles de la qualité de vie EORTC QLQ-PR25.

Score	Groupe NF (N=49)			Groupe HF (N=51)		
	Moyenne	Ecart type	Médiane	Moyenne	Ecart type	Médiane
<b>QLQ-PR25 : Échelles fonctionnelles.</b>						
Fonction sexuelle	72,96	15,73	75,00	74,84	9,79	75,00
Activité sexuelle	78,23	18,07	66,67	82,35	19,27	83,33
<b>QLQ-PR25 : Échelles de symptômes.</b>						
Symptômes urinaires	13,52	5,48	12,50	11,76	4,23	12,50
Symptômes intestinaux	6,97	5,98	8,33	6,53	6,73	8,33
Traitement hormonale	16,44	6,61	16,67	15,47	8,11	16,67
Aide à l'incontinence	Non utiliser			Non utiliser		

*EORTC QLQ-PR25: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Prostate25.*

Les moyennes des scores pour l'activité et la fonction sexuelle se situaient entre 70 et 80, ce que signifie une capacité assez parfaite pour les deux groupes.

La moyenne des scores pour le traitement hormonal (16) a un niveau bas de problèmes.

À noter, une absence d'aide à l'incontinence, pour les deux groupes.

**19.6. Items état de santé globale (QL2) :**

Le score de l'item santé globale « QL2 » est réparti en 2 classes :

- Classe dont le score < 75/100 points.
- Classe dont le score ≥ 75/100 points.

**19.6.1. Variable « âge » :**

**Tableau n° 122 :** Répartition selon le score de l'item santé globale « QL2 » et âge.

Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score < 75	Score ≥ 75	Total	Score < 75	Score ≥ 75	Total	Score < 75	Score ≥ 75	Total
< 70 ans	6	15	21	5	20	25	11	35	46
≥ 70 ans	10	18	28	6	20	26	16	38	54
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>33</b>	<b>49</b>	<b>11</b>	<b>40</b>	<b>51</b>	<b>27</b>	<b>73</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,598 DNS</i>			<i>p = 0,789 DNS</i>			<i>p = 0,521 DNS</i>		

Selon notre série ; l'analyse n'a montré aucun lien entre le score de santé globale et l'âge, les scores sont comparables entre les deux groupes, sans différence statistiquement significative ( $p=0,521$ ), et sans différence intra-groupe (NF ;  $p=0,598$  et HF ;  $p=0,789$ ).

**19.6.2. Variable indice de Karnofsky « IK » :**

**Tableau n° 123 :** Répartition selon le score de l’item santé globale « **QL2** » et l’indice de Karnofsky « **IK** ».

Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score < 75	Score ≥ 75	Total	Score < 75	Score ≥ 75	Total	Score < 75	Score ≥ 75	Total
<b>Ik80</b>	2	4	<b>6</b>	0	2	<b>2</b>	2	6	<b>8</b>
<b>Ik90</b>	14	29	<b>43</b>	11	38	<b>49</b>	25	67	<b>92</b>
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>33</b>	<b>49</b>	<b>11</b>	<b>40</b>	<b>51</b>	<b>27</b>	<b>73</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,970 DNS</i>			<i>p = 0,449 DNS</i>			<i>p = 0,521 DNS</i>		

Nous n’avons pas observé lors de l’analyse, de relation entre le score de santé globale et l’indice de Karnofsky (IK), les scores sont homogènes entre les deux groupes, sans différence statistiquement significative (*p=0,521*), et sans différence intra-groupe (*NF ; p=0,970 et HF ; p=0,449*).

**19.6.3. Variable stade TNM :**

**Tableau n° 124 :** Répartition selon le score de l’item santé globale « **QL2** » et Classification TNM.

Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score < 75	Score ≥ 75	Total	Score < 75	Score ≥ 75	Total	Score < 75	Score ≥ 75	Total
<b>T1-T2</b>	14	26	<b>40</b>	11	33	<b>44</b>	25	59	<b>84</b>
<b>T3-T4</b>	2	7	<b>9</b>	0	7	<b>7</b>	2	14	<b>16</b>
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>33</b>	<b>49</b>	<b>11</b>	<b>40</b>	<b>51</b>	<b>27</b>	<b>73</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,460 DNS</i>			<i>p = 0,135 DNS</i>			<i>p = 0,154 DNS</i>		

Nous avons remarqué lors de l’analyse ; qu’il n’existe pas de lien entre le score de santé globale et la classification TNM, sans différence statistiquement significative (*p=0,154*), et sans différence intra-groupe (*NF ; p=0,460 et HF ; p=0,135*).

**19.7. Items difficultés financières (FI) :**

Le score de l’item difficultés financières (FI) est réparti en 2 classes :

- Classe dont le score < 50/100 points.
- Classe dont le score ≥ 50/100 points.

**19.7.1. Variable « âge » :**
**Tableau n° 125 :** Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et âge.

Groupe	Normo-fractionné (NF)			Hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total
< 70 ans	18	3	21	25	0	25	43	3	46
≥ 70 ans	25	3	28	22	4	26	47	7	54
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>49</b>	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>90</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,705 DNS</i>			<i>p = 0,041 DS</i>			<i>p = 0,284 DNS</i>		

Un lien de relation était observé entre les scores difficulté financière et l'âge dans le groupe hypo-fractionné avec différence statistiquement significative ( $p=0,041$ ), mais sans lien dans le groupe normo-fractionné ( $p=0,705$ ) ni entre les deux groupes ( $p=0,284$ ).

**19.7.2. Variable indice de Karnofsky « IK » :**
**Tableau n° 126 :** Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et l'indice de Karnofsky « IK ».

Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total
IK80	6	0	6	2	0	2	8	0	8
IK90	37	6	43	45	4	49	82	10	92
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>49</b>	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>90</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,328 DNS</i>			<i>p = 0,673 DNS</i>			<i>p = 0,325 DNS</i>		

Nous n'avons pas observé lors de l'analyse, de relation entre le score de l'item difficultés financières et l'indice de Karnofsky (IK), les scores sont homogènes entre les deux groupes, sans différence statistiquement significative ( $p=0,325$ ), et sans différence intra-groupe (NF ;  $p=0,328$  et HF ;  $p=0,637$ ).

**19.7.3. Variable stade TNM :**
**Tableau n° 127 :** Répartition selon le score de l'item difficultés financières (FI) et classification TNM.

Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total
T1-T2	35	5	40	40	4	44	75	9	84
T3-T4	8	1	9	7	0	7	15	1	16
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>49</b>	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>90</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,908 DNS</i>			<i>p = 0,405 DNS</i>			<i>p = 0,585 DNS</i>		

Nous avons remarqué ; qu'il n'existe pas de lien entre le score de l'item difficultés financières et classification TNM, ( $p=0,908$ ), de même que les intra-groupes (NF ;  $p=0,908$  et HF ;  $p=0,405$ ).

**19.7.4. Variable Niveau Socio-économique :**

**Tableau n° 128 :** Répartition selon le score de l’item difficultés financières (FI) et le niveau socio-économique.

Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total
Bas	7	0	7	9	2	11	16	2	18
Moyen	35	6	41	37	2	39	72	8	80
Élevé	1	0	1	1	0	1	2	0	2
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>49</b>	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>90</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,513 DNS</i>			<i>p = 0,348 DNS</i>			<i>p = 0,883 DNS</i>		

La comparaison des scores de la difficulté financière et du niveau socio-économique n’a montré aucune relation dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative ( $p=0,883$ ).

**19.7.5. Variable Milieu de vie :**

**Tableau n° 129 :** Répartition selon le score de l’item difficultés financières (FI) et le milieu de vie.

Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total
Rural	18	3	21	20	3	23	38	6	44
Semi-urbain	9	0	9	7	0	7	16	0	16
Urbain	16	3	19	20	1	21	36	4	40
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>49</b>	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>90</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,458 DNS</i>			<i>p = 0,420 DNS</i>			<i>p = 0,298 DNS</i>		

La comparaison des scores de la difficulté financière et du milieu de vie n’a observé aucune relation, dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative ( $p=0,298$ ).

**19.7.6. Variable Niveau intellectuel :**

**Tableau n° 130 :** Répartition selon le score de l’item difficultés financières (FI) et le niveau intellectuel.

Groupe	Groupe normo-fractionné (NF)			Groupe hypo-fractionné (HF)			Total		
	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total	Score ≤ 50	Score > 50	Total
Bas	34	4	38	40	4	44	74	8	82
Moyen	6	1	7	5	0	5	11	1	12
Élevé	3	1	4	2	0	2	5	1	6
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>6</b>	<b>49</b>	<b>47</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>90</b>	<b>10</b>	<b>100</b>
	<i>p = 0,692 DNS</i>			<i>p = 0,708 DNS</i>			<i>p = 0,844 DNS</i>		

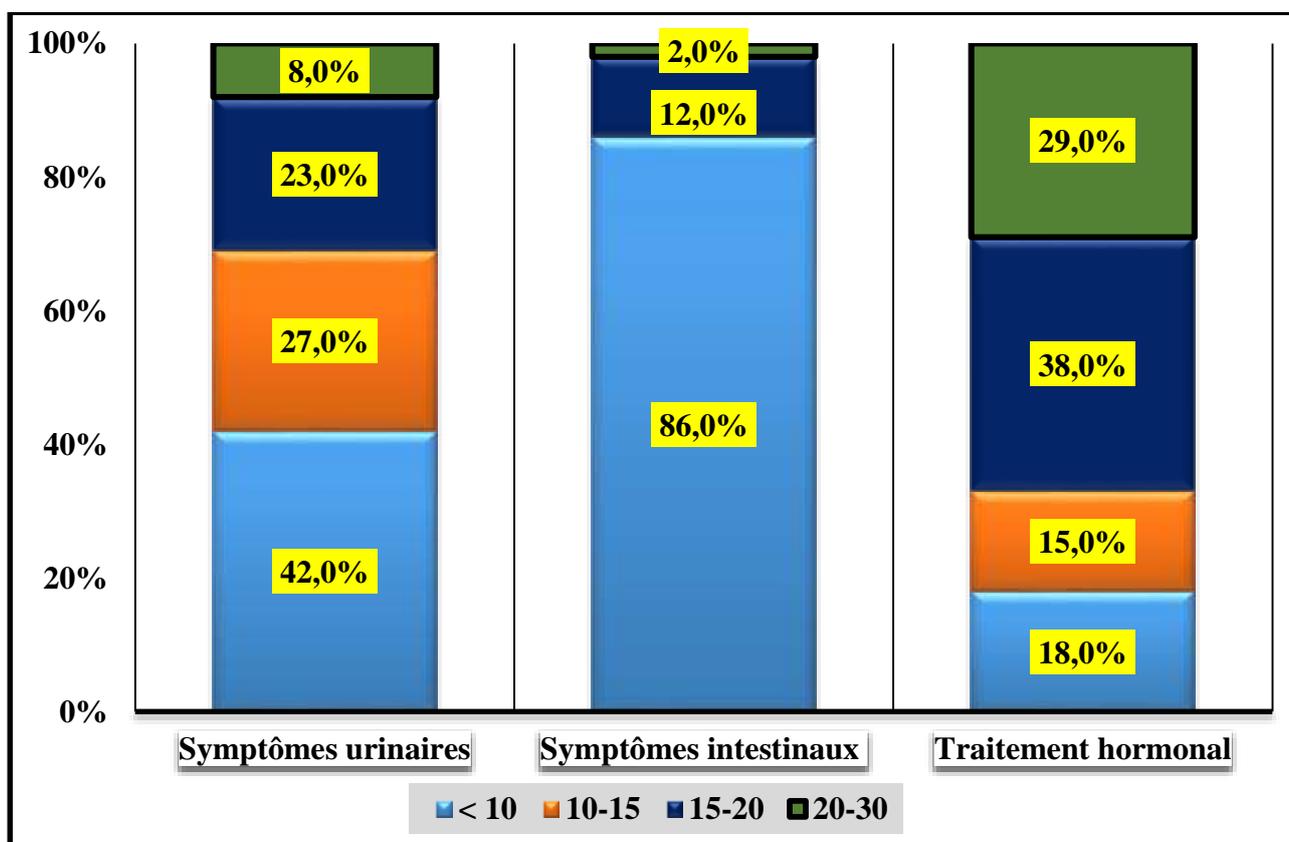
Nous avons comparé les scores de difficulté financière et le niveau intellectuel et on n'a pas remarqué de lien dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative ( $p=0,844$ ).

**19.8. Items du questionnaire QLQ-PR25 « Échelles de symptômes » :**

**Tableau n° 131 :** Répartition selon le score des items « Échelles de symptômes » QLQ-PR25.

Symptômes/Classe	Symptômes urinaires	Symptômes intestinaux	Traitement hormonal
< 10 points	42,0%	86,0%	18,0%
10-15 points	27,0%	0,0%	15,0%
15-20 points	23,0%	12,0%	38,0%
20-30 points	8,0%	2,0%	29,0%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Pour les échelles des symptômes urinaires, plus des deux tiers des patients ont un score de moins de 15 points, et 42% ont un score moins de 10 points donc ils présentent un niveau très bas de problèmes, de même pour les scores des symptômes intestinaux ; plus de 86% des patients présentent des scores de moins de 10 points donc un niveau très bas des problèmes intestinaux. Alors que pour le traitement hormonal ; 67% des patients présentent des scores entre (15- 30) avec 30% qui présentent des scores entre (20-30), donc ils présentent un niveau moyen des problèmes.



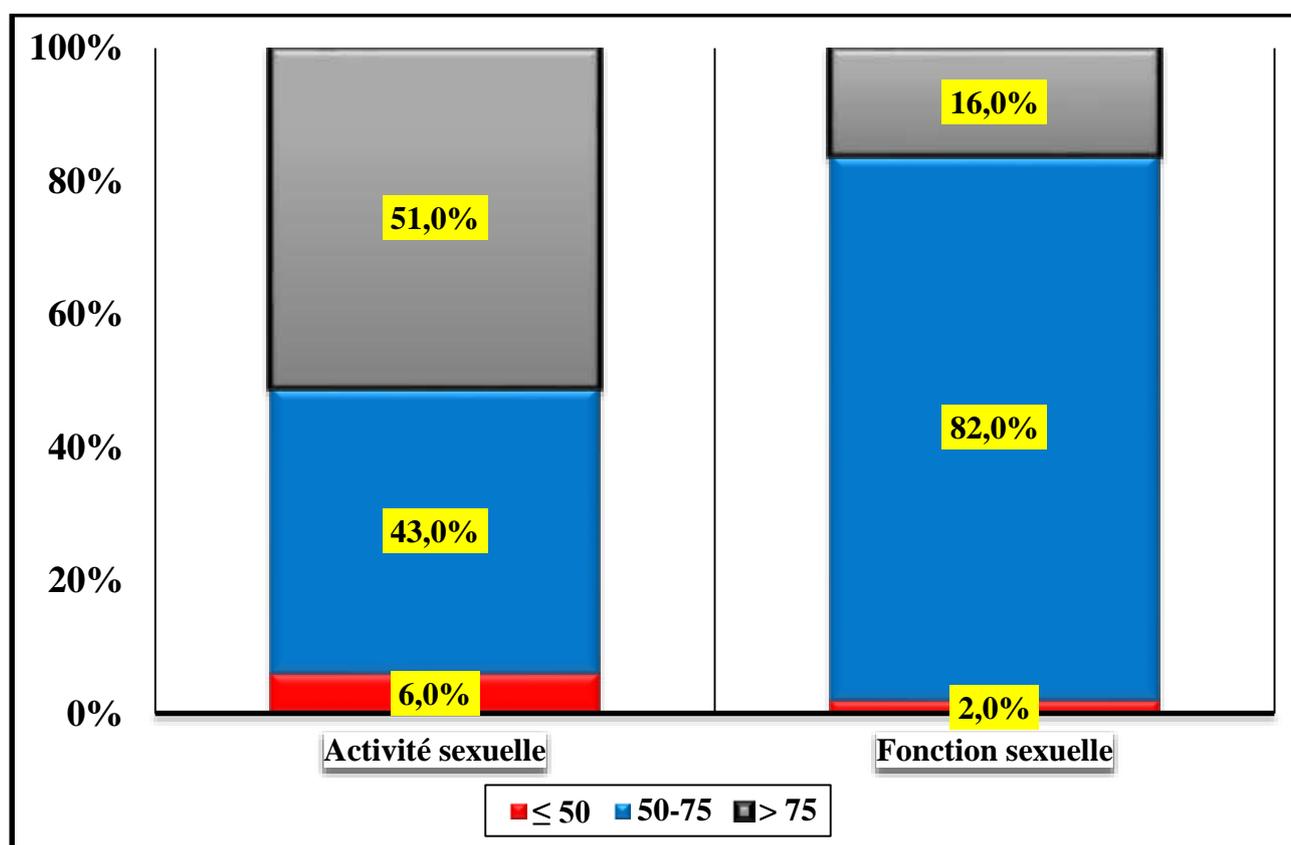
**Fig.71 :** Répartition selon le score des items « Échelles de symptômes » QLQ-PR25.

**19.9. Items QLQ-PR25 « Échelles fonctionnelles » :**

**Tableau n° 132 :** Répartition selon le score des items « Échelles fonctionnelles » QLQ-PR25.

Classe	Activité sexuelle	Fonction sexuelle
≤ 50 points	6,0%	2,0%
50-75 points	43,0%	82,0%
> 75 points	51,0%	16,0%
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Pour les échelles fonctionnelles de l'activité sexuelle, 49% des patients ont des scores de moins de 75 points, donc ils présentent un niveau moyen de problèmes, et 6% (< 50 points), ils présentent un niveau très bas des problèmes. Alors que pour les échelles de la fonction sexuelle ; 82% des patients présentent des scores entre (50-75points) donc ils présentent un niveau moyen des problèmes, et seulement 2% des patients présentent un niveau très bas des problèmes soit des scores moins de 50 points.



**Fig.72 :** Répartition selon le score des items « Échelles fonctionnelles » QLQ-PR25.

**20. Aspect économique :**

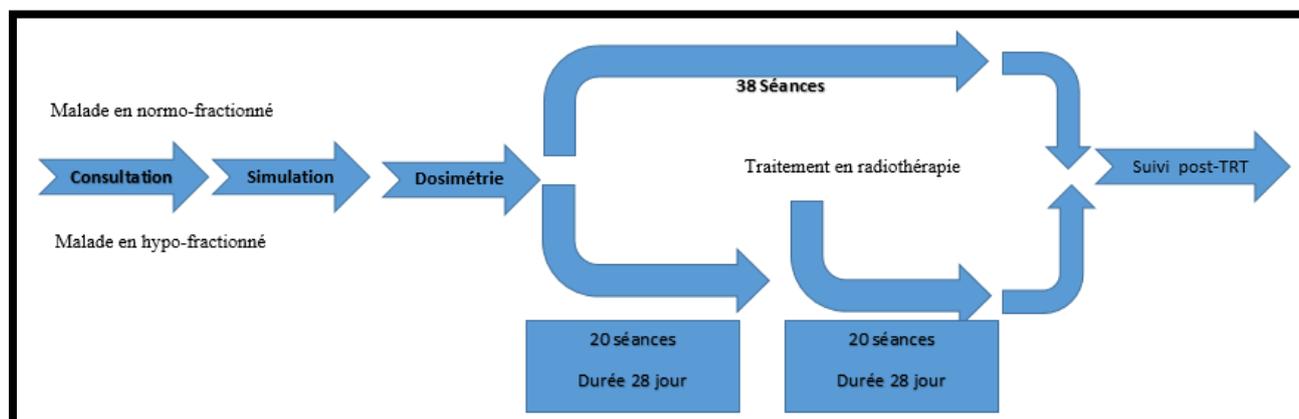
**20.1. Le parcours des malades :**

De la consultation jusqu'au début du traitement (consultation initiale, la simulation, puis la dosimétrie et la mise en place), les malades de deux groupes ont le même parcours et les mêmes procédures. Par contre dès le début du traitement le nombre des séances et d'images portales de vérification sont différents.

Pour les malades du groupe traité sur le mode normo-fractionné, la radiothérapie est délivrée en 38 séances et le contrôle du traitement se fait par 20 images portales.

Alors que pour les patients du groupe traité sur le mode hypo-fractionné, la radiothérapie est délivrée en 20 séances et le contrôle du traitement se fait par 21 images portales.

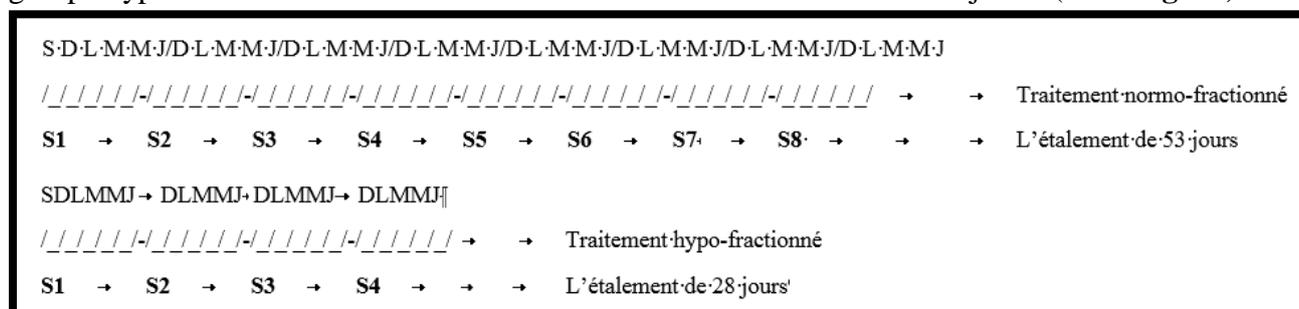
Après la fin des séances de radiothérapie, les malades des deux groupes suivent le même protocole de suivi et de surveillance post-traitement. (Voir Fig. 73)



**Fig.73** : Schémas du parcours d'un cas de cancer de la prostate selon les deux modes de radiothérapie (normo-et hypo-fractionnée).

### 20.2. La durée du traitement :

La durée du traitement (l'étalement du traitement) est différente. Le traitement normo-fractionné est délivré en 38 séances sur une durée ou avec un étalement de 53 jours, cependant les malades du groupe hypo-fractionné sont traités en 20 séances avec un étalement de 28 jours. (Voir Fig. 74)



S : samedi D : dimanche L : lundi M : mardi M : mercredi J : jeudi  
S1 : semaine 1 S2 : semaine 2 S3 : semaine 3

**Fig.74** : La durée du traitement (l'étalement du traitement) d'un patient de groupe normo-fractionné versus celui d'un patient du groupe hypo-fractionné.

### 20.3. Le ratio d'hospitalisation :

Le ratio d'hospitalisation pour les malades des deux groupes est défini par le rapport entre l'étalement d'un malade traité en normo-fractionné et celui d'un malade traité en hypo-fractionné. Ce ratio est de 1,9.

Ceci signifie que l'étalement est 2 fois plus supérieur en radiothérapie normo-fractionnée par rapport à la radiothérapie hypo-fractionnée.

**Tableau n° 133 :** Le ratio d'hospitalisation entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.

Groupe	nombre des patients	Nombre de séances	Étalement	Total des séances
Radiothérapie normo-fractionnée	77	38	53	<b>4081</b>
Radiothérapie hypo-fractionnée	77	20	28	<b>2156</b>
<b>Le ratio</b>	<b>1</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>	<b>1,9</b>

#### 20.4. Le coût médical

La différence dans le parcours des malades des deux groupes réside dans la prise en charges des séances de radiothérapie et le nombre des images de vérification (CBCT et IP).

Pour les malades du groupe traité par radiothérapie normo-fractionnée, on a 38 séances et 20 images de vérifications.

Pour les malades du groupe traité par radiothérapie hypo-fractionnée, on a 20 séances et 21 images de vérifications.

L'estimation du gain en termes de coût entre les deux modes de traitement est représentée dans le tableau suivant :

**Tableau n° 134 :** Le coût médical entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.

Groupe/Variables	Radiothérapie normo-fractionnée	Radiothérapie hypo-fractionnée	Le gain en termes de coût entre la technique hypo-fractionnée et normo-fractionnée
<b>Nombre de séances</b>	38	20	Moins 18 séances
<b>Nombre d'images</b>	20	21	Plus 01 image
<b>Coût d'une séance</b>	$x$ DA	$x$ DA	
<b>Coût des séances</b>	38 séances x Coût d'une séance = $38x$ DA	20 séances x Coût d'une séance = $20x$ DA	Moins $18x$ DA
<b>Coût d'une image</b>	$y$ DA	$y$ DA	
<b>Coût d'images</b>	20 images x Coût d'une image = $20y$ DA	21 images x Coût d'une image = $21y$ DA	Plus $01y$ DA
<b>Coût total de traitement</b>	$38x$ DA + $20y$ DA	$20x$ DA + $21y$ DA	<b>Moins <math>18x</math> DA &amp; Plus <math>01y</math> DA</b>

Quel que soit le coût du «  $x$  DA et de  $y$  DA », on remplace par leur valeur monétaire, on estimera la différence entre les 02 techniques thérapeutiques pour un malade.

La différence du coût total des 154 cas de cancer pris en charge dans le cadre de l'étude sera calculée par simple multiplication du coût individuel par le nombre de malades.

### 20.5. Le coût social :

Pour les malades des deux groupes une séance de traitement est un déplacement au service de radiothérapie, quel que soit le lieu de résidence des malades.

Le coût social inclus le coût d'hôtellerie qui comprend l'hébergement et la restauration et le coût de transport quel que soit le moyen de transport utilisé.

Pour les malades de groupe normo-fractionné il y a 38 déplacements (le malade se déplace chaque fois qu'il est programmé, bien que la durée des 38 séances, soit étalée sur 53 jours de travail en journées ouvrables).

Pour les malades de groupe hypo-fractionné il y a 20 déplacements, (le malade se déplace chaque fois qu'il est programmé, bien que la durée des 20 séances, soit étalée sur 28 jours de travail en journées ouvrables).

Le gain en termes de coût social est représenté dans le **tableau n°134**

**Tableau n° 135 :** Le coût social entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.

Groupe/Variables	Radiothérapie normo-fractionnée	Radiothérapie hypo-fractionnée	Le gain en termes de coût entre la technique hypo-fractionnée et normo-fractionnée
Nombre de déplacement	38	20	Moins 18 déplacements
coût d'hôtellerie (hébergement et restauration)	38H DA	20H DA	Moins 18H DA
Coût de transport	38T DA	20T DA	Moins 18T DA
Coût social total	38H DA + 38T DA	20H DA + 20T DA	Moins 18H DA & Moins 18T DA

*H= prix de l'hôtellerie. T= prix de transport.*

Quel que soit le coût du « H DA et de T DA », on remplace par leur valeur monétaire, on estimera la différence du coût social entre les 02 techniques thérapeutiques pour un malade.

**La différence du coût social global des 154 cas de cancer pris en charge dans le cadre de l'étude sera calculée par simple multiplication du coût social individuel par le nombre de malades.**

### 20.6. Le gain en termes d'augmentation du nombre des malades :

Au cours de la réalisation de l'aspect pratique de notre travail portant sur la comparaison de la radiothérapie normo-fractionnée *versus* hypo-fractionnée dans le cancer de la prostate, un effectif de 20 places, soit 20 malades, sur l'appareil de traitement dédiée pour la technique IMRT a été programmée.

Donc, le raisonnement d'augmentation du nombre des malades portera sur un nombre de 20 malades.

Les malades du groupe normo-fractionné ayant 38 séances sur un étalement de 53 jours et les malades de groupe hypo-fractionné ayant 20 séances sur un étalement de 28 jours.

En termes de nombre de malades traités selon les deux techniques, on gagne 18 places ou 18 séances (18 malades).

Ainsi le flux des patients sur l'appareil de traitement sera plus important par la radiothérapie hypofractionnée (3 fois plus) par rapport au traitement normo-fractionné. (*Voir tableau n° 136*).

**Tableau n° 136 :** Le gain en termes d'augmentation du nombre des malades entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.

Groupe/Variables	Radiothérapie normo-fractionnée	Radiothérapie hypo-fractionnée	Le gain entre les deux techniques de traitement : Augmentation du nombre des malades
Nombre de séances	38	20	Gain de 18 séances
Étalement en jour	53	28	Gain de 25 jours
Nombre de malades pris en charge / jour	20	20	
Durée totale du traitement en jour	1060	560	Gain de 500 jours
Le gain en termes d'augmentation du nombre de malades entre les deux techniques de traitement	38	20	Gain de 18 malades

Quel que soit le nombre de malades à traiter, le gain en termes d'augmentation de nombres de malades entre les deux techniques sera de 18 séances et/ou 18 malades.

### 20.7. Le gain en termes de temps et libération des machines :

Étant donné que la durée de la séance est inchangée entre les deux groupes : le gain en terme de temps et libération des machines est de 360 minutes par malade et un gain de 27 720 minutes pour tous les malades traités au cours de l'étude, ainsi un gain de 1,9 fois plus en terme de temps par le traitement hypo-fractionné par rapport au traitement normo-fractionné.

**Tableau n° 137 :** Le gain en termes de temps et délibération des appareils de traitement en fonction du mode normo ou hypofractionné.

Groupe/Variables	Radiothérapie normo-fractionnée	Radiothérapie hypo-fractionnée	Le gain en terme temps et de libération des machines entre les deux techniques de traitement
Nombre de séances par malade	38	20	Gain de 18 séances
Durée d'une séance en minutes par malade	20 mn	20 mn	
Durée totale des séances en minutes par malade	760 mn	400 mn	Gain de 360 mn
Durée totale des séances en minutes pour les 77 malades	58520	30800	Gain de 27 720 mn

### 20.8. Le temps d'attente :

Indicateur principal pour prédire les délais d'attentes des malades au rendez-vous par rapport au délai de référence de 28 jours. Le temps d'attente pour une radiothérapie est un pourcentage de patients traités dans le délai de référence.

Cet indicateur mesure le pourcentage de patients qui ont reçu la radiothérapie dans les 28 jours (délai de référence).

Dans notre série ; 8,4% des cas, la RT est reçu dans délai inférieur à 28 jours ; ce délai est entre 4 et 6 semaines dans 11,4%, il dépasse les 6 semaines dans 79,9% des cas ce délai est de plus de 6 semaines. **Voir tableau n°138**

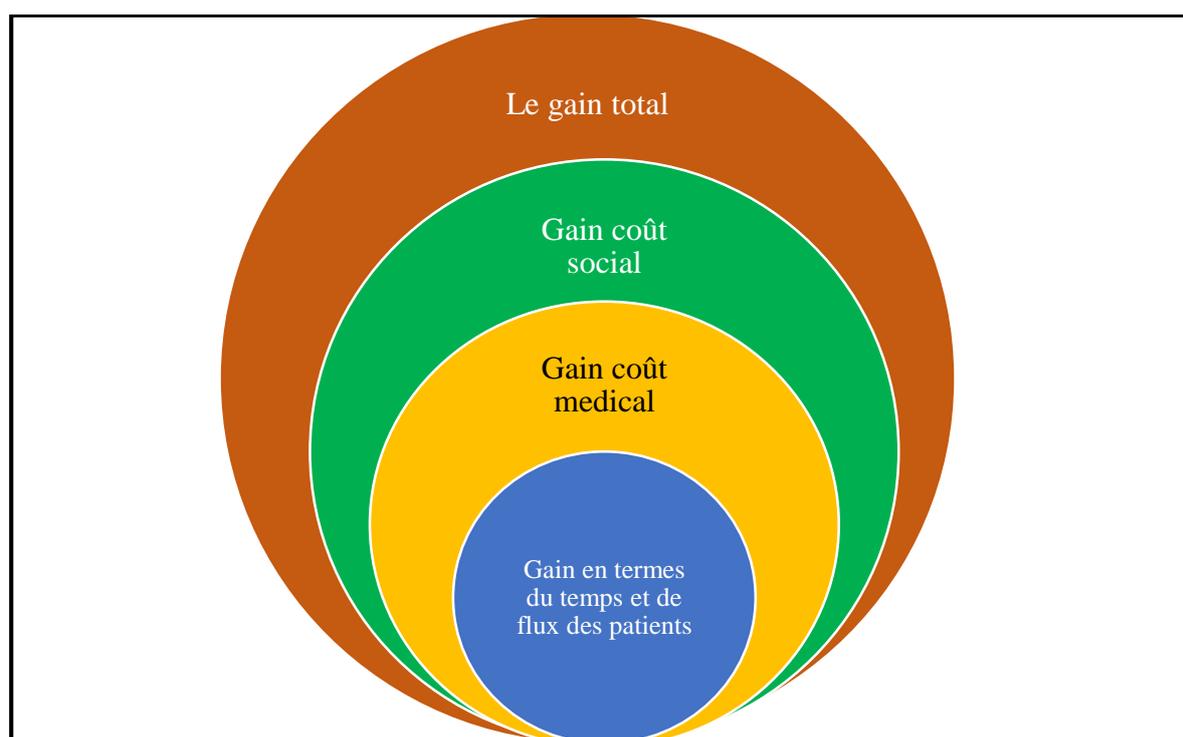
**Tableau n° 138 :** Le temps d'attente entre la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée.

Groupe	Délai d'attente moins de 28 jours	Délai d'attente entre 4 et 6 semaines	Délai d'attente plus de 6 semaines	<i>p value</i>
Normo-fractionné	6 (8%)	11 (14%)	60 (78%)	<i>DNS</i>
Hypo-fractionné	7 (9%)	7 (9%)	63 (82%)	
Total	13 (8%)	18 (12%)	123 (80%)	

Le délai d'attente entre les deux groupes du traitement est comparable par rapport aux classes de délai d'attente, seulement 13% des malades ont un délai d'attente de référence, sans valeur statistiquement significative entre les deux groupes du traitement.

**20.9. Le gain en termes de coût total :**

Le gain total est l'ensemble des gains à savoir le gain médical, social et le gain en termes du temps de traitement et du nombre des malades traités par machine sans citer les autres gains en termes des coûts tangibles ; il est évident que le traitement par une radiothérapie hypo-fractionnée est largement meilleur par rapport au traitement par une radiothérapie normo-fractionnée. **Voir la fig. n° 75.**



**Fig.75 :** Gain total lors d'un traitement par radiothérapie hypo-fractionnée.

# **DISCUSSION**

## **CHAPITRE VIII : DISCUSSION.**

### **1. Caractéristiques générales des patients avant radiothérapie :**

Notre étude monocentrique, randomisée de phase III, a comparé deux groupes de patients traités pour un adénocarcinome localisé de la prostate par la technique IMRT du 2019 au 2022. 154 patients sont randomisés entre un groupe normo-fractionné (NF) recevant une dose de 74 et 76 Gy et un groupe hypo-fractionné (HF) recevant 60 Gy.

Durant cette période, 154 patients ont été recrutés, en raison de la pandémie Covid 19, mais il reste un nombre largement suffisant, en le comparant aux différentes études randomisées mono-centriques, 124 pour l'étude de Norkus [372], 168 pour l'étude Arcangeli [373], 157 patients pour l'étude de Mac Donald [502] et seulement 46 patients pour l'étude de De Felice [503].

La dose prescrite était de 60 Gy en 20 fractions pour le groupe (HF) et 74-76 Gy pour le groupe normo-fractionné en suivant les protocoles des essais randomisés PROFIT [230], CHHiP [232], RTOG 0415 [368], ainsi que les recommandations de l'ASCO 2018 [392]. Cette dose du groupe (HF) était inférieure à la dose de (62-72 Gy) des études HYPRO [369], Lukka [370], Yeoh [371], Pollack [375]. Mais, elle reste supérieure à la dose (52,5-57 Gy) des études Arcangeli [373], Pollack [375] et MDACC [377]. Alors pour le groupe (NF) la dose était entre (64-80 Gy).

La dose par fraction était de 3 Gy dans le groupe (HF), c'est l'un des fractionnements le plus utilisé dans les études : PROFIT [230], CHHiP [232] et HYPRO [369], avec une dose par fraction qui varie entre (2,4 - 3,4 Gy) selon les études.

Le nombre des fractions est fonction de la dose totale et de la dose par fraction. Dans notre étude le nombre était de 20 fractions, 5 fractions par semaines, ceci rejoint les données des études PROFIT [230], CHHiP [232], Lukka [370] et Yeoh [371].

Selon les autres études, il était entre (19-30) fractions, avec un étalement de 26 jours, comparable à celui des études PROFIT [230], CHHiP [232] et Yeoh [371]. Dans les autres études l'étalement du traitement était entre (25-43) jours. La dose biologique équivalente était de 160 Gy, inférieure à la dose moyenne de 180 Gy dans le groupe (HF) des études.

Dans la méta-analyse de Datta et ses collaborateurs en 2017 [385], la comparaison des deux groupes traités des études sélectionnées a montré, une variabilité des données concernant la dose totale, le fractionnement, l'étalement, avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p < 0,001$ ).

L'âge de la population des deux groupes est similaire sans différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p = 0,99$ ), l'âge médian de nos patients est de 72 ans (50-80), proche de celui rapporté dans les différentes études. Il était de 71 ans (67-88) dans l'étude PROFIT [230], 69 ans (48-85), dans CHHiP [232] ; mais il est inférieur par rapport à l'étude d'Arcangeli [373] : 75 ans, et supérieure à l'Hypro [369] 70 ans, et celle de Pollack [375] 70 ans.

En termes d'antécédents personnels et médico-chirurgicaux chez nos patients, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes du traitement (NF) et (HF).

On a remarqué un taux de 12,3% d'antécédents de cancer de la prostate avec une différence significative entre les deux groupes (NF) et (HF) : (18,2% vs 6,56%), ces données rejoignent celles de l'étude de Valeri et al. [505]. Ils ont constaté, que les antécédents familiaux du cancer de la prostate représentent (15-25%) et les antécédents héréditaires (5-10%), cette fréquence mérite d'être confirmée par des études ultérieures.

L'association HTA/Diabète était présente dans 44,2% et 26% des cas, cette répartition était homogène entre les deux groupes ( $p = 0,535$ ). Ces résultats concordent avec les données des essais de la littérature ; CHHiP [232] (33% et 9%) et PROFIT [230] (57% et 17%).

La clinique et la symptomatologie sont dominées par les troubles mictionnels dans 75% des cas. Par contre un taux de PSA demandé par un praticien était de 23% des cas, on note l'absence de notion de dépistage dans le cadre de cancer de la prostate, par contre dans les pays développés, généralement, le motif de consultation était le dépistage dans plus de 85%. Le dépistage devrait être préconisé pour détecter la maladie à des stades précoces et les formes cliniques asymptomatiques.

Le délai moyen des consultations était de 09 mois, il était moins de 06 mois dans 44,2%. Ceci rejoint les données dans les pays en voie de développement et celle de l'étude de Belkhaima [504] à Marrakech. Le toucher rectal était suspect dans plus de 67% des cas, mais, il était normal dans 32% des cas.

Le taux moyen de PSA était de 16,7 ng/ml et seulement 27% des cas ayant un taux de PSA entre 20 et 30 ng/ml, sans différence statistiquement significative entre les deux bras ( $p = 0,894$ ), sachant que le taux de PSA était  $< 20$  ng/ml dans les études PROFIT [230], RTOG [368], MDACC [377], par contre il était supérieur à 20 ng/ml dans les autres études entre 20 à 100 ng/ml : CHHiP [232], HYPRO [369], Lukka [370], Yeoh [371], Arcangeli [373], et dans la méta-analyse de Datta et al. [385], il n'y a pas de différence entre les deux groupes ( $p = 0,671$ ) des études.

Un total de 12 biopsies a été réalisé dans 94% des cas, après un délai moyen de 42,5 jours dès la mesure de taux de PSA, ces résultats se concordent avec les données de l'étude de Belkhaima [504].

Les données de la biopsie et de l'étude anatomopathologique entre les deux groupes de traitements ne montrent pas de différence statistique, le score de Gleason était de Gleason 6 dans 42% et Gleason 7 dans 58% des cas sans différence statistique ( $p = 0,414$ ), semblable aux données des études PROFIT [230] et RTOG [368], confirmé par la méta-analyse de Datta et al. [385]. Ils n'ont montré aucune différence statistique entre les deux groupes ( $p = 0,395$ ,  $p = 0,429$ ).

La réalisation de l'IRM, reste un examen de référence dans le bilan du diagnostic du cancer de la prostate, avant toute biopsie est systématique selon les recommandations AFU sur le cancer de la prostate [115], l'utilisation de système PI-RADS est impérative, car il permet de cibler les lésions lors des biopsies, et un gain en termes de coût, Faria [506]. Selon l'étude de Stabile et al. [507], les taux de détection du cancer étaient de 8% pour PI-RADS 2, et dans 15% pour PI-RADS 3, alors ils étaient dans 36% pour PI-RADS 4.

Dans notre étude, l'IRM a été réalisée avant les biopsies dans 55,2% des cas, l'utilisation du système PI-RADS dans seulement 58% des cas, ces résultats sont insuffisants, mais elles devraient encourager les radiologues de réaliser des comptes rendus typiques.

Les stades cliniques T1, T2 dans 83% et T3 dans 17% et sans différence statistique entre les deux groupes de traitement ( $p = 0,617$ ), ces données rejoignent les données des études CHHiP [232], Arcangeli [373], FCCC [375], dans les études PROFIT [230], RTOG [368], Lukka [370], MDACC [377], ils ont pris seulement les stades T1, T2.

La classification pronostique de D'Amico [94] et modifiée par Zumsteg [98] pour le groupe intermédiaire, permet de prédire le pronostic et d'orienter la prise en charge thérapeutique.

Dans notre étude, nos patients des deux groupes (NF) et (HF) sont répartis de façon homogène et comme suit : 6% bas risque, 38% risque intermédiaire et 56% haut risque avec un ( $p = 0,398$ ).

Cette répartition est semblable aux données des études HYPRO [369], Lukka [370], Yeoh [371], FCCC [375], mais dans l'étude PROFIT [230] 100% de risque intermédiaire et dans l'étude Arcangeli [373] : 100% de haut risque, RTOG [368] 100% de bas risque, mais dans la plupart des études la répartition était hétérogène avec légère prédominance de risque intermédiaire, sans différences statistiques entre les deux groupes de traitement selon la méta-analyse de Datta et al. [385], avec bas risque ( $p = 0,527$ ) risque intermédiaire ( $p = 1$ ) et haut risque ( $p = 0,144$ ).

Nous avons utilisé pour tous nos patients la technique IMRT avec imagerie de contrôle, qui est la technique de référence de radiothérapie de cancer de la prostate, en profitant des avantages de la technique par rapport à la technique radiothérapie 3D, en termes des escalades de dose, ce qui permet d'augmenter la dose au niveau tumoral et de minimiser les doses aux organes à risques.

Dans la plupart des nouveaux essais et selon la littérature, les auteurs ont utilisé la même technique (IMRT) : PROFIT [230], HYPRO [369]; Pollack [375], Mc Donald [502], De Felice [503], par contre dans les autres essais, les auteurs ont utilisé la technique RT3D comme Arcangeli [373], à noter aussi la présence d'autres essais qui ont utilisé la technique 2D Lukka [370], qui constitue 1,9% de l'ensemble de la méta-analyse de Datta et al. [385]. Ils sont exclus dans l'analyse de la survie.

Pour les volumes cibles, nous avons pris en considération les groupes pronostiques de D'Amico [94] et de Zumsteg [98], les tables de Partin [80] et la formule de Roach [82] pour l'estimation de risque d'atteinte des vésicules séminales et de l'atteinte ganglionnaire, l'atteinte de la glande prostatique en totalité est prise dans le CTV1 avec une partie ou une totalité des vésicules séminales, et le PTV était généré par une marge autour de CTV.

Dans notre étude, les vésicules séminales sont prises en totalité dans 18% dans le groupe NF et 16% dans le groupe HF, les données concernant le volume des vésicules séminales inclus dans les volumes cibles dans les autres études sont très variables ce qui est rapporté par la méta-analyse de Datta et al. [385]. Dans l'étude PROFIT [230] : 8,4%, seulement la base des vésicules séminales a été prise ; alors que dans les études de CHHiP [232], de HYPRO [369], et de FCCC [375], la totalité des vésicules séminales a été prise dans 76%, 80 % et 28,4% respectivement, par contre dans l'étude RTOG les auteurs n'ont pris que la prostate.

Pour la dose équivalente, le calcul de la BED est fait sur la base du rapport  $\alpha/\beta$  qui est de 1,5 Gy pour la prostate et 3 Gy pour les organes à risque (le rectum et la vessie), la dose BED est plus élevée dans le groupe HF par rapport au groupe NF, les données des essais de la littérature ont montré une valeur différente des BED, ainsi dans l'étude Pollack [375] : 84,2 Gy, Arcangeli [373] : 81,5 Gy, Norkus [372] : 83,7 Gy, Aluwini [369] de 90,2 Gy. Le calcul de la dose équivalente par 2 Gy était de 77,14Gy dans le groupe HF de notre étude. Alors, dans la méta-analyse Datta et al. [385], une BED de prostate ( $\alpha/\beta$ ) = 1,5 Gy, moyenne des différents essais, une dose équivalente de 180 Gy pour les groupes HF vs 170 Gy pour les groupes NF avec un ( $p=0,041$ ), la BED moyenne à (10 Gy) pour les effets secondaires aiguës était plus élevée (61,86 Gy) pour les groupes HF et de (54,86 Gy) pour les groupes NF avec une différence statistiquement significative ( $p=0,001$ ).

Dans notre étude, elle était de 66 Gy. La comparaison dosimétrique entre 7 et 5 faisceaux montre selon les modèles de la radiobiologie, les contraintes dosimétriques de PTV en tenant en compte du rapport  $\alpha/\beta = 1,5$ , une différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,081$ ). Cette différence a été objectivée même en intra groupe (NF et HF), en terme de contraintes dosimétriques du rectum et de la vessie ( $p=0,008$ ), et même avec un volume vésical plus important dans le groupe normo-fractionné.

Comme, on avait utilisé des schémas de boost intégré simultané (SIB), en effet, les schémas Hypo-SIB sembleraient être moins toxiques en termes d'effets secondaires, gastro-intestinaux, aigus et génito-urinaires tardifs que le CV-SIB [508].

Les marges autour du CTV étaient variables, de 7 à 8 mm en avant et latéralement, 5 mm en postérieur en tenant compte des incertitudes et dépend essentiellement de l'utilisation de la radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT). Ces marges étaient décrites dans les différents essais en montrant qu'elles étaient variables de 0 à 10 mm en postérieur, ainsi le PTV généré conditionne les toxicités selon Datta et al [385].

La prescription d'un traitement hormonal était en fonction des groupes pronostique de D'Amico [94]. L'association à un traitement par radiothérapie était démontrée par l'essai clinique de Bolla [118].

Dans notre étude le traitement hormonal était associé dans 94,15%, (le groupe NF 96,1% pour le groupe HF 92,2%), ces données sont comparables avec ceux des essais de la littérature ; ils ont montré que l'utilisation de l'HT variait dans les études, CHHiP 60 [232] : (97%), HYPRO [369] : (66,8%), FCCC [375] (45,9%), Arcangeli [373] (100%), par contre RTOG [368] (0%).

Dans la méta-analyse Datta et al. [385] ; aucune différence n'a été démontrée dans la prescription entre les deux groupes NF et HF (43,33% vs 43,41%) et ( $p=0,838$ ), également, la durée de traitement était variable.

Selon les essais Hata [509], et l'essai de Mason [510] ; la prescription d'HT en association a augmenté significativement la toxicité urinaire aigue, par contre l'essai de Fransson et al [316] ne montre aucun lien ( $p=0,455$ ). Dans notre étude, aucun lien d'association de l'HT et de la toxicité aigüe urinaire ni gastro-intestinale ( $p = 0,92$ ) n'a été constaté. Un traitement néo-adjuvant était entamé, il est connu que le traitement néo-adjuvant induit une réduction du volume de la prostate [208-209].

## **2. Toxicités :**

Dans notre étude, les résultats de la toxicité aiguë génito-urinaire et gastro intestinale entre les deux bras étaient similaires. Pour la toxicité génito-urinaire (GU), il n'y a pas de liaison statistique significative ( $p=0,246$ ), par contre elle est à la limite de la signification ( $p=0,06$ ) pour la toxicité gastro-intestinale (GI).

La toxicité aiguë (GU) et (GI) de grade  $\geq 2$  est plus marquée dans le groupe (NF) avec un odds ratio de 0,505 (0,259-0,987) et ( $p=0,045$ ) un odds ratio de 0,478 (0,250-0,909) et ( $p = 0,024$ ) respectivement [508].

Ces résultats rejoignent ceux rapportés par les essais (CHHiP [232], HYPRO [369]) où ils ont rapporté une différence significative en termes de la toxicité aiguë gastro-intestinale, avec une différence de risque de 10,7% ( $p=0,0013$ ) pour l'étude HYPRO [369], et une différence de risque de 13,8% ( $p<0,001$ ) pour l'étude CHHiP. Dans l'étude d'Arcangeli et al. [373], il y avait une augmentation des toxicités aiguës ; avec une différence de risque de 13,8%. Par contre, les autres études, n'ont rapporté aucune différence significative dans les événements indésirables gastro-intestinaux aigus enregistrés entre les groupes (NF) et (HF), mais la différence était significative pour les événements indésirables génito-urinaires PROFIT [230], Hypro [369], Mc Donald [502], Viani [511].

Dans la méta-analyse de Sinzabakira et al. [389], les auteurs ont montré que le risque groupé de toxicité gastro-intestinale aiguë de grade  $\geq 2$  dans le schéma (HF) modéré était significativement augmenté de 6,3% alors que la toxicité génito-urinaire aiguë ne montrait aucun risque significatif.

Ces résultats sont cohérents avec les résultats de Francolini et al. [388] sur une méta-analyse pour (HF) modérée, il a été rapporté une différence de risque groupée ((HF) vs (NF)) de +9,8% (IC à 95% 4,8-14,7) pour la toxicité gastro-intestinale aiguë et aucune différence de risque significative pour la toxicité génito-urinaire aiguë.

Dans l'étude de Lee et al. [368], les taux de toxicité aiguë (GI et GU) sont très similaires dans les deux bras, du fait que la fraction par dose dans le bras (HF) était de 2,5 Gy. Par contre, la fraction de dose pour les autres études était plus de 3 Gy.

Dans la méta-analyse de Hickey et al. [512], en 2019, les auteurs ont montré que l'hypo-fractionnement augmente légèrement la toxicité aiguë GI (RR 1,45, IC à 95 % 1,19 à 1,75), par rapport au normo-fractionnement avec peu ou pas de différence par rapport à la toxicité aiguë GU (RR 1,03 avec un IC à 95% [0,95 à 1,11]).

**Tableau n° 139 : Études Randomisées des Traitements par Radiothérapie Hypo/Normo-fractionnée.**

Études Randomisées des Traitements par Radiothérapie Hypo/ Normo-fractionnée													
Auteurs	Nombres des Patients	Suivi médian (mois)	Groupe pronostique	Technique	Volume cible	Dose totale	EQ D2	HT associée	Toxicité aigue GU>2 (%)	Toxicité aigüe GI>2 (%)	Toxicité tardive GU>2 (%)	Toxicité tardive GI>2 (%)	Toxicité
Pollack	153	68,4 M	B-I : 50, H : 50	NF-IMRT	P+VS/P	76Gy/38f(2)	[76Gy]	139	5,2	23	15	23	RTOG
	154			HF-IMRT		70,2Gy/26f(2,7)	[84,2Gy]		11	18	15	18	
Arcangeli	85	32 M	H : 100	NF-3DCRT	P+VS/P	80Gy/40f(2)	[80Gy]	100	40	21	14	11	LENT-SOMA
	83			HF-3DCRT		62Gy/20f(3,1)	[81,5Gy]		47	35	17	16	
Norkus	57	60 M	H : 100	NF	LN/P+VS/P	76Gy/38f(2)	[76Gy]	100	28	40	4	13	RTOG-CTCAE
	67			HF		63Gy/20f(3,15)	[83,7Gy]		23	39	2	4	
McDonald	82	78 M	H : 100	NF-IMRT	LN/P+VS/P	75-77Gy (1,8-2)	[75-77Gy]	93	49	35	3	25	RTOG
	75			HF-IMRT		70Gy/28f(2,5)	[80Gy]	91	44	36	6	13	
Aluwini	410	60 M	I : 27, H : 74 I : 26, H : 74	NF-IMRT	P	78Gy/39f(2)	[78Gy]	261	23	13	52	20	RTOG
	410			HF-IMRT		P+VS	64,4Gy/19f(3,4)		[90,2Gy]	24	13	60	
De Felice	23	25 M	H : 100	NF-IMRT	LN/P+VS/P	50,4-70,4Gy/1,8-2	[50,4- 70,4Gy]	100	39	22	26	35	CTCAE
	20			HF-IMRT/SIB	LN/P+VS/P	45-56,25- 68,75/ 1,8-2,25-2,75	[45-60,3-83,75Gy]		25	10	15	30	
Notre étude	77	38 M	B : 6% I : 38% H : 56%	NF-IMRT	P+VS/P	74-76Gy/37-38f(2)	[74- 76Gy]	96	28,6	16,9	26	16,9	RTOG
	77			HF-IMRT		60Gy/20f(3)	77,14[Gy]	92	20,8	14,3	18,2	14,3	

La corrélation entre les toxicités aiguës et tardives qui a été rapportée dans la littérature, indique que les patients souffrant de toxicité aiguë présentent un risque plus élevé de toxicité tardive. Ce phénomène de toxicité tardive survenant comme un effet conséquent d'une lésion aiguë après une radiothérapie pour un cancer de la prostate a été confirmé dans une revue systématique de Peach et al. [513]. Cependant, dans les essais HYPRO [369] et CHHiP [232] : les niveaux accrus de toxicité gastro-intestinale aiguë observés n'étaient pas associés à des niveaux accrus de toxicité gastro-intestinale tardive.

Dans notre étude ; les résultats de la toxicité tardive GU et GI des deux bras (NF et HF) étaient similaires et sans différence significative respectivement ( $p=0,399$ ,  $p=0,249$ ), même l'analyse de la toxicité tardive GU et GI de grade  $\geq 2$  des deux bras n'a montré aucune différence significative avec respectivement un odds ratio de 0,603 (0,311-1,168) et ( $p=0,134$ ), un odds ratio de 0,722 (0,378-1,379) et ( $p=0,324$ ).

Ces données ont été confirmées par la méta-analyse de Sinzabakira et al. [389]. Ils ont observé des niveaux de toxicité semblables pour (NF) et (HF), ce qui est cohérent avec la méta-analyse de Carvalho et al. [514]. Ils ont rapporté que la toxicité gastro-intestinale tardive était statistiquement sans différence entre (NF) et (HF) (RD  $\leq 0,01$  ;  $p=0,41$ ). Il n'y avait aucune différence dans la toxicité GU tardive entre les deux schémas (RD  $\leq 0,01$  ;  $p=0,67$ ). Botrel et al. [515] ont mené une méta-analyse dans neuf essais. Cette étude a rapporté que l'incidence des événements gastro-intestinaux et génito-urinaires tardifs était la même dans les deux bras (NF) et (HF) (toxicité gastro-intestinale tardive, (RR 1,17,  $p=0,44$ ) et génito-urinaire tardif, (RR 1,16,  $p=0,44$ ). Baccaglini et al. [516] ont mené une méta-analyse sur huit études, l'analyse groupée n'a révélé aucune différence entre les événements indésirables gastro-intestinaux tardifs (DR  $\leq 0,01$  ;  $p=0,05$ ) et génito-urinaire, (DR  $\leq 0,01$  ;  $p=0,16$ ). Yin et al. [517], ont mené une méta-analyse sur sept études, les résultats n'ont révélé aucune différence significative dans les toxicités gastro-intestinales tardives (RR = 0,97,  $p=0,85$ ) et génito-urinaires (RR = 1,04,  $p=0,69$ ) entre (NF) et (HF).

L'analyse de la toxicité tardive selon certaines caractéristiques montre l'absence de liaison entre la toxicité génito-urinaire tardive et le tabagisme, HTA, diabète, HBP, HT, volume prostatique, stade tumoral chez les deux groupes de traitement. Par contre, il existe un lien avec l'âge, elle est plus importante chez les patients dont l'âge est supérieur à 70 ans ( $p=0,03$ ) concernant la toxicité gastro-intestinale, sauf pour le tabagisme, où il y avait une différence significative ( $p=0,02$ ).

Enfin, la variation des données au sujet de la toxicité entre les différentes études et méta-analyse est en rapport avec les différences dans les techniques de radiothérapie utilisées, la dose totale, le fractionnement, les volumes cibles et les stades tumoraux, le système d'échelle de toxicité et sur toutes les procédures de positionnement du patient avec ou sans équipement d'imagerie. Donc, il est important d'obtenir des informations sur la manière de gérer ces toxicités.

Le suivi médian de la population était de 38 mois (18-61), de 38,6 mois (24,6- 61) dans le groupe (NF), et de 37,5 mois (18-60,7) dans le groupe HF, la durée moyenne du suivi était de 39,6 mois pour notre population sans différence entre les deux groupes ( $p = 0,171$ ).

Un suivi reste acceptable, mais un long recul est indispensable pour avoir plus d'évènements. Les méta-analyses de Datta et al. [385] et celle de Sinzabakira et al. [389] avaient une période de suivi minimale de cinq ans. Certaines études comme l'étude d'Arcangeli [373] et Yeoh [371] dépassent les 10 ans.

Le suivi était basé sur la mesure du taux de PSA. Le taux moyen de PSA nadir était de 0,01ng/ml, l'analyse de taux de PSA nadir selon le temps dans notre population a montré un taux de PSA  $\leq 0,06$  ng/ml dans un temps de moins de 12 mois dans 61,6% des cas, qui représente un groupe de patients à bas risque de récurrence et un taux de PSA nadir  $> 0,06$  ng/ml dans un temps supérieur à 12 mois dans 1,3% des cas, qui présente un groupe de patients à risque élevé de récurrence, sans différence notable entre les groupes (NF) et (NF) ( $p = 0,17$ ). Alors dans le groupe (NF) il était de (61% vs 9,1%) avec un ( $p=0,07$ ), et dans le groupe (HF) était (62,3% vs 2,6%) avec un ( $p=0,88$ ). Cette répartition a été suggérée par Céline et al. [518]. Pour les patients à risque élevé, un PSA nadir  $> 0,06$  ng/ml et un délai PSA nadir de 12 mois peuvent prédire de manière indépendante d'un échec précoce plus grave. Ravi et al. [519] ont conclu : Un PSA  $\geq 0,1$  ng/ml dans les 6 mois suivant la fin de la radiothérapie, est corrélé à un pronostic défavorable après une radiothérapie  $\pm$  ADT pour un cancer localisé de la prostate.

Dans le groupe HF quatre patients ont rechuté, soit 2,6% des cas, quatre patients ont présenté des rechutes biologiques et métastatiques à distance ; un patient a présenté également une rechute locale, la différence est statistiquement significative ( $p=0,043$ ), mais non concluante. Ce nombre faible d'événements, est dû à l'évolution lente de la maladie d'une part et aux caractéristiques de la maladie des deux groupes qui sont des stades favorables (cancer localisé) d'autre part.

Selon la méta-analyse de Datta et al. 2017 [385], 20,6% des patients du groupe (HF) et 22,1% des patients de groupe (NF) ont développé des rechutes biologiques tandis que, 18,0% et 17,8% des patients des groupes (HF) et (NF) ont développé des rechutes cliniques, respectivement.

L'analyse des rechutes biologiques, cliniques et métastatiques selon certaines caractéristiques de la maladie (l'âge, le stade clinique T (clinicT), le taux de PSA initial (iPSA), le Gleason et le groupe pronostique) ne retrouvait pas une différence statistiquement significative. Cependant, un lien statistiquement caractéristique a été retrouvé seulement avec le taux de PSA initial ( $p=0,03$ ) et les rechutes biologiques et métastatiques. Par contre, dans les différents essais de la littérature tous ces facteurs sont des facteurs pronostiques importants. Ceci rejoint les résultats de l'étude d'Arcangeli en 2011 [373], où on note une réduction significative des rechutes biologiques chez les patients dont le taux de PSA était  $\leq 20$  ng/ml (HR, 0,15 ; IC à 95%, 0,03-0,71).

Dans notre série ; nous avons constaté sept décès soit 4,54% (7 sur 154), dont quatre dans le groupe (NF) soit 5,2% et trois décès dans le groupe (HF) soit 3,9%, sans différence statistiquement significative ( $p=0,66$ ). Un délai moyen de (30,5 mois), la survenue des décès était entre (18-51) mois, Les causes de décès étaient pour quatre décès de causes naturelles, deux décès liés à la COVID-19 et un décès lié au cancer de la prostate. Ce nombre d'événement (décès) reste faible, nécessitant un long recul d'après la méta-analyse de Datta et al. 2017 [385].

Les décès toutes causes confondues, ont été signalés chez 10,6% contre 11,7% des patients de groupe (HF) par rapport aux patients de groupe (NF), respectivement. Les décès attribués au cancer de la prostate ont été documentés chez 1,9% et 2,5% des patients des groupes (HF) et (NF), respectivement. Ce nombre des événements des décès reste aussi faible, un long recul est nécessaire dans une pathologie de cancer de la prostate localisé et d'évolution lente.

L'analyse des cas de décès selon l'âge ( $\leq 70$  ans vs  $> 70$  ans), les toxicités tardives génito-urinaires et gastro-intestinales ( $\leq 2$  vs  $> 2$ ), le stade clinique T (clinicT  $< T2c$  vs clinicT  $\geq T2c$ ), le Gleason (3+3 et 3+4 vs 4+3), le taux de PSA initial (iPSA  $\leq 20$  ng/dl vs iPSA  $> 20$  ng/dl), les rechutes et le groupe pronostique de D'Amico ; ne retrouvait pas une différence statistiquement significative.

Cependant, un lien statistiquement significatif a été retrouvé avec le score de Gleason ( $p=0,047$ ). Ceci confirme que le score de Gleason de 4+3 est un marqueur pronostique de la rechute [254].

### **3. Analyse des survies :**

La durée moyenne de la survie globale des deux groupes était de 59,15 mois avec un intervalle de (57,84-60,45) mois, elle était légèrement supérieure de 0,25 dans le groupe hypo-fractionné soit une moyenne de 59,22 mois (57,57-60,88), par rapport au groupe normo-fractionné soit une moyenne de 58,97 mois (57,11-68,83) mois. La médiane de survie ne peut être calculée de fait que l'effectif des décès n'a pas atteints plus de 50%. Cette durée de suivi reste courte, qui nécessite un long recul. Sachant que, dans la plupart des essais de la littérature, le suivi était de plus de cinq ans et dix ans [512].

La survie globale est le résultat le plus important de tout traitement contre le cancer, car elle tient compte des causes de mortalité secondaire au cancer, et de toutes les autres causes de mortalité. Étant donné, la nature lente de la progression du cancer de la prostate, le suivi à long terme est particulièrement important pour évaluer les différences de survie globale [520].

Les données de la survie sont globalement concordantes avec ceux des essais retrouvés dans la littérature mis à part quelques discordances qui sont justifiés :

D'après, la méta-analyse de Guo et al. En 2019[521], les auteurs ont montré que la radiothérapie hypo-fractionnée n'était pas supérieure à la radiothérapie normo-fractionnée en termes de la survie globale (HR = 1,12, IC à 95% : 0,93-1,35,  $p=0,219$ ), ils n'ont montré aucune différence substantielle dans l'analyse de survie spécifique au cancer de la prostate (HR = 1,29, IC à 95% : 0,42-3,95,  $p=0,661$ ) entre les deux groupes (NF) et (HF). Même pour l'échec biochimique qui était similaire entre les deux groupes (RR = 0,90, IC à 95 % : 0,76–1,07,  $p=0,248$ ).

Ensuite la méta-analyse de Hickey et al, en 2019 [512], qui n'a montré aucune différence en termes de survie globale (HR 0,94, IC à 95% 0,83 à 1,07), de survie sans récurrence biochimique entre les deux groupes et que, l'hypo-fractionnement entraîne probablement une petite réduction de SSRb, (HR 0,88, IC à 95% 0,68 à 1,13), peu ou pas de différence dans le PC-SS (HR 1,00, IC à 95% 0,72 à 1,39) et de survie sans métastases (HR 1,07, IC à 95% 0,65 à 1,76).

La méta-analyse de Yin et al., en 2019 [517] ; qui a comparé la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée modérée, a montré un taux de rechutes biologiques plus faible (RR = 0,80, IC à 95% : 0,68-0,95,  $p = 0,009$ ), sans amélioration de la survie globale (RR = 0,68, IC à 95% : 0,78-1,02,  $p=0,10$ ). Il n'y avait pas de différence significative dans les taux de survie sans rechute biologique et locale entre les deux groupes (RR = 0,92, IC à 95% : 0,82-1,02,  $p=0,12$ ).

Vinai et al. [522] ont mené une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés avec des doses de radiothérapie augmentées, cette étude a rapporté une réduction significative des rechutes biologiques par rapport à la radiothérapie conventionnelle, mais aucune différence dans la survie spécifique de cancer de la prostate ou la survie globale.

Sun et al. [523], ont rapporté que l'hypofractionnement réduisait significativement la rechute biologique, mais sans aucun effet sur la survie spécifique de cancer de la prostate ou la survie globale. Même avec la méta-analyse de Cao et al. de 9 études, a conclu que la survie sans rechute biologique et/ou clinique et la survie sans maladie étaient significativement meilleures avec l'hypofractionnement [524].

L'analyse uni variée de la survie globale en fonction de certains facteurs pronostiques (âge, taux de PSA, score de Gleason, stade tumorale, groupes pronostiques) par le modèle de Cox ne retrouvait aucune liaison entre le taux de survie globale et l'âge  $< 70$  vs  $\geq 70$  ans ; ( $p=0,905$ ), taux de PSA  $\leq 20$  vs  $> 20$  ng/ml ; ( $p=0,108$ ), stade tumoral {T1T2b vs T2CT3} ;( $p=0,146$ ), groupes pronostiques {bas, intermédiaire, haut risque}. Par contre, il existe un lien entre la survie globale et le score de Gleason {3+3 et 3+4 vs 4+3} ; ( $p=0,01$ ), ce qui rejoint les données de l'étude de D'Amico qui a montré que le score de Gleason est un facteur pronostique de récidence [98].

#### **4. Qualité de vie :**

Notre étude est une première dans le domaine de l'étude de la qualité de vie en cancérologie en Algérie, en comparant la radiothérapie normo-fractionnée et la radiothérapie hypo-fractionnée dans le cancer de la prostate, il s'agit d'une étude à mesure unique, après la fin de la radiothérapie.

100 patients ont rempli les questionnaires EORTC QLQ-C30 [455] et le questionnaire PR 25[438], sur une population de 154 patients, soit un taux de participation de 65% avec répartition homogène entre les deux groupes NF et HF soit (66,2% vs 63,6%), ce pourcentage de participation est dû à l'hésitation des patients à remplir ce type de questionnaire.

Ces résultats ont été rapportés dans les autres études ; Van Andel et al. en 2008 [525], avec un taux de participation de 57% à six mois et pour l'étude Isidore King Mandel et al. 2023 [526], avec un taux de 60,26%, de participation. Enfin, nous avons montré que l'acceptabilité et la compréhension des questionnaires par les patients des deux groupes, nécessite une adaptation à notre population.

Les caractéristiques sociodémographiques des deux groupes NF et HF ont montré que l'âge et le niveau d'éducation de nos patients différaient légèrement de certaines études réalisées dans les pays européens.

Le coefficient  $\alpha$  de Cronbach [443], indique que les éléments de ces questionnaires s'harmonisent conceptuellement, il doit être supérieur à 0,70. Pour notre étude, le test de fiabilité ou le résultat du coefficient  $\alpha$  de Cronbach pour tous les domaines dans les deux questionnaires a montré plus de 0,70 avec 0,888 (EORTC QLQ-C30) et moins de 0,70 avec 0,607 (EORTC-PR25).

La corrélation inter items du questionnaire de l'EORTC QLQ-C30 a objectivé une corrélation modérée (0,40-0,60) et élevée (0,738) tandis que celle de l'item du questionnaire de l'EORTC PR-25 a objectivé une corrélation faible à modérée (0,20-0,70).

En les comparant aux essais de la littérature, nos résultats présentaient une similitude dans la valeur du coefficient  $\alpha$  de Cronbach avec d'autres études menées dans différents pays.

Dans l'étude de Norzaher I et al. [527], le coefficient  $\alpha$  de Cronbach était plus de 0,70 avec 0,913 (QLQ-C30) et 0,829 (EORTC-PR25) respectivement, et concernant la corrélation inter-sites qui était modérée (0,40-0,60) à élevée (0,891), une corrélation faible à modérée (0,20-0,70), pour le questionnaire de l'EORTC-PR-25, dans la population espagnole [528], avec 0,720 à 0,860 et la population taïwanaise [529], avec 0,800 (EORTC QLQ-C30).

Selon Van Andel 2008 [525], dans une étude internationale sur le questionnaire EORTC QLQ-PR25 pour le cancer de la prostate, concernant 642 patients de 13 pays, la fiabilité était bonne (0,70-0,86) pour les échelles de symptômes urinaires et la fonction sexuelle, mais elle était plus faible ( $< 0,70$ ) pour les échelles : symptômes intestinaux et effets secondaires du traitement hormonal.

La comparaison des scores des échelles de questionnaire EORTC QLQ-C30 de notre population par rapport aux valeurs de référence EORTC QLQ-C30 Norma [530]. L'EORTC a collecté des scores de qualité de vie auprès de la population générale concernant les échelles de fonctionnement et la qualité de vie globale. Les données de 11 pays de l'Union européenne, ainsi que de la Russie, de la Turquie, du Canada et des États-Unis, ont été triées par sexe et âge. Elles ont été converties en valeurs de points comparables sur la même échelle que nos valeurs de points [531].

Le résultat de la comparaison a montré un score de l'état de santé global plus élevé dans notre population (77,75). Par rapport aux valeurs de référence de la population masculine générale ainsi que de la population atteinte du cancer de la prostate. Ceci pourrait s'expliquer par la sélection des patients et au stade localisé de la maladie.

#### **Tableau n° 140 :**

Comparaison des valeurs de références moyennes des scores de l'état de santé global QLQ-C 30 de la population générale, dans le cancer de la prostate tous stades avec notre étude.

Les valeurs de références	Échelle état de santé global
<b>Cancer de la prostate tous stades</b>	<b>68,4</b>
<b>Les hommes de la population générale</b>	<b>68,8</b>
<b>Notre étude (CLCC Sétif, 2019-2024)</b>	<b>77,75</b>

Les résultats des scores pour les échelles fonctionnelles de notre population étaient plus élevés (meilleures), par rapport aux valeurs de référence de la population masculine générale ainsi que de la population atteinte du cancer de la prostate.

Pour les échelles de symptômes dont les valeurs sont meilleures dans notre population, on peut suggérer que nos patients négligeaient leurs symptômes. Même, il se peut que les sujets plus âgés, tout en ressentant de tels symptômes, aient tendance à les accepter et donc à ne pas les considérer comme graves. Parfois, ils ne donnent pas de l'importance à ce type du questionnaire. Par contre, pour les difficultés financières, ils ont rencontré un grand problème, (x2) les points. On suggère l'implication des différentes caisses d'assurance dans la prise en charge de la maladie.

#### **Tableau n° 141 :**

Comparaison des moyennes des scores des échelles fonctionnelles et des symptômes du questionnaire EORTC-QLQ-C 30 selon les valeurs de références avec celle de notre étude.

Échelles	Les valeurs de références		Notre étude (CLCC Sétif, 2019-2024)
	Cancer de la prostate tous stades	La population générale	
<b>Échelles fonctionnelles</b>			
<b>Capacité fonctionnelle</b>	80,2	86,0	94,67
<b>Capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir</b>	82,7	84,5	95,83
<b>État émotionnel</b>	76,6	85,2	94,92
<b>Capacité cognitive</b>	83,2	76,6	98,67
<b>Capacité à maintenir les relations sociales</b>	80,2	86,7	97,17

Échelles des symptômes			
Fatigue	26,9	27,1	6,89
Nausées et vomissements	5,1	6,1	0,00
Douleur	23,3	21,6	5,33
Dyspnée	16,8	15,5	2,67
Insomnie	24,5	23,6	3,67
Manque d'appétit	10,4	9,6	3,33
Constipation	14,6	10,9	7,00
Diarrhées	8,4	10,0	1,67
Difficultés financières	9,1	10,4	22,63

Pour le module PR-25, il n'existe actuellement aucune base de données de référence, les données ne sont pas non plus strictement comparables, car les groupes de patients sont très différents en tailles de population et en stades de la maladie par rapport à nos patients.

Dans notre étude, on a constaté que les moyennes des scores des échelles de questionnaire EORTC-PR25 entre les deux groupes NF et HF étaient homogène sans différence.

Toutes les études montrent des résultats relativement similaires pour le module PR-25 : l'étude d'Erikson et al. [532], l'étude Selli et al. [533], l'étude Korde [534], l'étude Arrasa [535] et l'étude de Van Andel [525].

La comparaison par rapport aux études, les moyennes des scores sont semblables pour les symptômes urinaires (la valeur la plus basse). Nos patients ont ressenti un peu moins de symptômes urinaires, les valeurs se classent entre les autres études pour les symptômes intestinaux, par contre nos patients ont ressenti légèrement plus de symptômes liés aux changements hormonaux.

Pour l'activité sexuelle et la fonction sexuelle, les valeurs sont plus élevées (x2), donc moins de problème, et les valeurs de la fonction sexuelle sont identiques aux données de l'étude de Van Andel et al. 2008 [525], ces résultats sont en rapport avec la négligence des patients ou bien une importance réduite pour ce type du domaine qui constitue un sujet très complexe dans notre population, qui nécessite une adaptation parfaite et plus distinguée.

#### **Tableau n° 142 :**

Comparaison des moyennes des scores des échelles des symptômes et échelles fonctionnelles PR-25 avec celle de notre étude.

Échelles	Erikson 2014	Selli 2014	Korde 2019	Arraras 2009	Van Andel 2008	Notre étude 2019-2024
Nombre des patients	86	403	33	137	509	154
Symptômes urinaires	19	19,2	24,4	19,8	23,1	12,63
Symptômes intestinaux	9	7	3,5	3,5	5,3	6,75
Traitement hormonal	12	12,7	12,4	12,9	11	15,94
Activité sexuelle	30	25,8	31,3	10,6	41	80,33
Fonction sexuelle	60	52,0	43,9	50,9	76,9	73,92

### **La comparaison par rapport aux études d'hypo-fractionnement :**

La comparaison entre les deux groupes du traitement ne montre aucune différence en ce qui concerne la qualité de vie, ce résultat rejoint les données des autres études : Nguyen et al. [536] ont évalué les toxicités rectales tardives de 64 patients traités par radiothérapie externe conventionnelle (70,2 Gy) ou à dose élevée (79,2 Gy), l'analyse de leurs résultats a montré que les paramètres de dose rectale étaient associés aux effets à long terme signalés par les patients, même s'il n'y avait pas de différence significative entre le traitement conventionnel et le traitement à haute dose.

La sous-étude sur la qualité de vie du CHHiP rapporte peu de changement dans les résultats rapportés par les patients entre le moment de 6 mois et de 5 ans et surtout en ce qui concerne les symptômes urinaires [537].

Selon la revue systématique de Hickey et al. [512], ils n'ont pas objectivé de différence significative entre les deux groupes NF et HF. Dans les études : HYPRO [538], PROFIT [230], MDACC [377], sur la qualité de vie entre les deux groupes NF et HF, ils n'ont montré aucune différence significative.

Nous avons remarqué lors de l'analyse des moyennes des scores ( $< 75$  et  $\geq 75$ ) de santé globale avec certaines caractéristiques ; l'âge ( $< 70$  ans et  $\geq 70$  ans), IK (80,90), stade de la maladie (T1T2 et T3T4), aucun lien ni différence significative entre les deux groupes (NF et HF) de notre population. Même, pour l'analyse des moyennes des scores de difficulté financière avec certaines caractéristiques ; l'âge ( $< 70$  ans et  $\geq 70$  ans), IK (80,90), stade de la maladie (T1T2 et T3T4), le niveau socio-économique, niveau intellectuel, le milieu de vie, nous n'avons observé aucune relation ; ni de différence entre les deux groupes (NF et HF) de notre population.

Comme, le cancer de la prostate avait un bon pronostic, la différence dans le score fonctionnel et symptomatique entre les stades de la maladie n'était pas significativement différente.

Ratti, M et al., en 2022 [539], dans une revue systématique sur 27 études, ont objectivé que les outils présentant les meilleures preuves de propriétés psychométriques et de faisabilité d'utilisation dans la pratique courante et dans les milieux de recherche pour évaluer les PROMs chez les patients atteints de cancer de la prostate localisé étaient EORTC QLQ-C30 et QLQ-PR25.

Étant donné que l'EORTC QLQ-C30 est un module général qui reflète de manière adéquate toutes les dimensions avec une interrelation adéquate entre les éléments. Il devrait être utilisé avec le module QLQ-PR25 qui est principalement conçu pour évaluer la qualité de vie spécifique au cancer de la prostate [540-541].

### **5. Analyse des coûts :**

L'objectif de l'étude était de déterminer le gain par le traitement hypo-fractionné par rapport au traitement normo-fractionné en termes du coût direct médical en radiothérapie et non médical (social : hébergement, transport, ....).

Nous avons montré d'abord, selon le parcours des malades dans un service de radiothérapie, le processus de réalisation de la radiothérapie externe est une chaîne de tâches dans laquelle chacune des étapes est réalisée seulement si la précédente a été complétée. Comme par exemple la consultation, le centrage, la dosimétrie, sont comparables pour les malades des deux groupes NF et HF. La différence réside dans la mise en place ; le nombre des séances (38 vs 20), le nombre des images réalisées et la durée du traitement en jours (53 vs 28). Le ratio d'hospitalisation de 1,9, il est presque doublé.

Le gain entre les deux techniques en termes de coût médical en radiothérapie était de 18 fois (le coût d'une séance plus le coût d'une imagerie) en unité monétaire. Et pour le gain en termes de coût non médical (social) qui comprend le transport et l'hébergement était de 18 fois (le coût de transport et le coût d'hébergement) en unité monétaire.

En concordant avec les résultats des autres études, Zempenyi et al. en 2012 [542], ont montré que la différence était dans le positionnement et le traitement, et que l'hypo-fractionnement par IMRT était meilleur par rapport au normo-fractionnement par IMRT en termes du coût total. Ils ont conclu que l'hypo-fractionnement non seulement rentable par rapport au normo-fractionnement, mais aussi il présente un grand potentiel d'économies pour le payeur public et peut améliorer l'accès à la radiothérapie pour les patients. Ces résultats sont similaires aux deux études ; Hummel et al., En 2012 [543] et Yong et al., en 2012 [544], où ils ont montré pour l'hypo-fractionnement par IMRT, les analyses des résultats du rapport coût-efficacité sont en faveur. Voong K.R et al., en 2017 [545], le coût de la radiothérapie hypo-fractionnée et de la gestion de la toxicité s'élevait à 22 957 \$, soit une économie de 7 000 \$ par rapport à la radiothérapie normo-fractionnée (30 241 \$).

Zhou K et al. [546] ont montré aussi que, les coûts totaux par patient étaient inférieurs dans le groupe H-RT par rapport au groupe C-RT 3 062 € (IC à 95% : 2 368 à 3 754) contre 4 285 € (IC à 95% : 3 355 à 5 215), ( $p < 0,05$ ). Les QALY (équivalent à générer des années de vie ajustées en fonction de la qualité) étaient légèrement plus élevées dans le groupe H-RT, mais cette différence n'était pas significative : 0,044 (IC à 95% : 0,016 à 0,099).

Lors de l'analyse des données, nous avons observé que le nombre des malades traités par l'hypo-fractionnement étaient plus élevés pour une même durée, soit un gain de 18 places. Et un gain en termes de temps de traitement, donc une libération des machines et un accès facile aux traitements.

Corbin et al., en 2020 [547], ont mené une étude rétrospective dans un centre de radiothérapie de 2015 à 2019. Ils ont montré, une augmentation du nombre en termes de CT-scan (+16%), de patients pris en charge (+11,6%) et par contre une diminution du nombre total de séances de radiothérapie (5%), de la moyenne de séances réalisées par séquence de traitement (-19%), du taux de remplissage des appareils (-7%) ; dans le cas de cancer de la prostate, la moyenne de séances réalisées par patients traités (-15%).

Ils ont conclu que l'hypo-fractionnement entraîne une augmentation du nombre total de patients pris en charge et la diminution du taux de remplissage des appareils de traitement. Cela a un impact sur l'accès au traitement par radiothérapie et a également un impact économique.

## **6. Points forts et limites de l'étude :**

### **6.1 Points forts de l'étude :**

- Il s'agit d'une **étude prospective randomisée de phase III**, conduite selon une méthodologie rigoureuse et conforme aux standards internationaux.
- L'étude repose sur une **comparaison directe entre deux groupes bien définis** : un groupe traité par radiothérapie hypofractionnée modérée et un groupe contrôle traité par radiothérapie normofractionnée.
- La radiothérapie a été délivrée en utilisant une **technologie de haute précision**, incluant l'IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) couplée à un **guidage par imagerie quotidienne (IGRT)**, garantissant une reproductibilité et une précision optimales.
- **Aucun patient n'a été perdu de vue** tout au long de l'étude, assurant une continuité de suivi et une fiabilité des résultats.

- L'intégration d'une **évaluation de la qualité de vie**, à l'aide de questionnaires validés (EORTC QLQ-C30 et QLQ-PR25), constitue un atout majeur pour apprécier l'impact global du traitement sur le vécu des patients.
- Il s'agit de la **première étude menée en Algérie** portant sur l'hypofractionnement modéré dans le traitement du cancer de la prostate, ce qui lui confère une **valeur pionnière et un intérêt local majeur**.

### **6.2 Limite de l'étude :**

- L'étude présente un **caractère monocentrique**, ce qui peut limiter la généralisation des résultats à l'échelle nationale, en raison des disparités possibles entre les structures en termes d'équipements, de formation et de prise en charge.
- La période d'étude a été partiellement impactée par la **pandémie de la COVID-19**, pouvant influencer certains paramètres cliniques ou organisationnels, notamment en matière de suivi, de disponibilité des ressources et de contexte psychosocial des patients.
- Le **recul médian de 39 mois** constitue une durée de suivi encore limitée pour tirer des conclusions définitives sur la toxicité tardive ou la survie à long terme.
- L'évaluation de la qualité de vie a été **réalisée sur un échantillon de 100 patients**, ce qui peut restreindre la puissance statistique des analyses liées à ce paramètre.

# **CONCLUSION**

## **IX : Conclusion :**

Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme. L'hypofractionnement modéré, rendu possible par les avancées technologiques en radiothérapie, suscite un intérêt croissant en tant qu'alternative à la radiothérapie normofractionnée conventionnelle.

Notre étude prospective menée sur des patients traités pour un cancer de la prostate a mis en évidence la non-infériorité de la radiothérapie hypofractionnée modérée par rapport à la radiothérapie normofractionnée dans le traitement du cancer de la prostate. En respectant les mêmes principes de planification et de mise en œuvre que la radiothérapie conventionnelle, cette approche hypofractionnée s'est révélée équivalente en termes d'efficacité thérapeutique, de tolérance clinique (toxicités aiguës et tardives), et de qualité de vie des patients.

Les bénéfices supplémentaires de la radiothérapie hypofractionnée modérée sont particulièrement significatifs dans le contexte algérien, marqué par une forte pression sur les services d'oncologie-radiothérapie et une demande croissante de traitements. En réduisant le nombre total de séances de moitié (passant d'un schéma de 39 à 20 fractions) la durée globale du traitement s'abaisse à quatre semaines. Cette diminution représente une avancée majeure dans l'organisation des soins, en particulier dans les régions à forte densité de population.

À Sétif, où notre service est l'un des centres de référence accueillant des patients de toute la région Est du pays (y compris des wilayas voisines telles que Bordj Bou Arreridj, M'Sila, Bejaia, Jijel, Mila), la réduction du nombre de séances permet une **meilleure rotation des patients**, contribuant à augmenter le **nombre de traitements délivrés par unité de temps**. Cela se traduit par une **diminution des délais d'attente**, qui représentent encore un frein majeur à la prise en charge optimale des patients cancéreux en Algérie, en particulier en radiothérapie où les délais peuvent dépasser plusieurs semaines voire plusieurs mois.

De plus, en optimisant l'utilisation des accélérateurs linéaires (équipements coûteux et en nombre encore insuffisant dans notre pays), l'hypofractionnement permet de **libérer des créneaux horaires** pour d'autres patients, contribuant à **désengorger les files d'attente**. Cette efficacité organisationnelle se double d'un **gain économique** à la fois pour les établissements de santé (réduction des coûts d'exploitation des machines, coût d'hospitalisation) et pour les patients, qui voient leurs **frais de transport, d'hébergement et d'absentéisme professionnel réduits**.

Dans un pays comme l'Algérie, où la transition vers des soins oncologiques plus performants est en cours, l'adoption généralisée de la radiothérapie hypofractionnée s'inscrit non seulement comme une **nécessité stratégique**, mais aussi comme une **opportunité d'équité en santé**, en rendant les traitements plus accessibles, plus rapides et mieux adaptés aux réalités locales. Elle représente également une réponse concrète aux recommandations internationales en matière d'optimisation des ressources dans les systèmes de santé à revenu intermédiaire.

Les résultats obtenus au cours de notre étude rejoignent ceux déjà rapportés dans la littérature scientifique. Ils confirment l'efficacité de la radiothérapie hypofractionnée modérée en termes de survie globale, de survie spécifique et de contrôle biochimique, avec une bonne tolérance observée même à distance du traitement.

Sur le plan technique, notre analyse montre que la planification en sept faisceaux offre de meilleures performances dosimétriques que celle en cinq faisceaux, et ce quel que soit le schéma de fractionnement adopté.

Concernant l'évaluation de la qualité de vie, les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-PR25 se sont révélés fiables, avec un coefficient alpha de Cronbach satisfaisant. Leur utilisation est donc fortement recommandée dans le contexte algérien pour une évaluation standardisée et rigoureuse de l'impact du traitement sur la vie des patients atteints de cancer de la prostate.

Par ailleurs, la radiothérapie hypofractionnée extrême (ultra-hypofractionnée), qui consiste à réduire encore davantage le nombre de séances (par un facteur de 5 à 8), est actuellement en cours d'évaluation. Les premières données disponibles suggèrent un niveau de preuve très élevé, avec des taux de toxicité faibles et un excellent rapport coût-efficacité. Elle pourrait prochainement s'imposer comme un nouveau standard thérapeutique dans le traitement du cancer de la prostate.

Il est cependant essentiel de poursuivre les études comparatives à plus large échelle afin de confirmer la faisabilité, l'innocuité et l'efficacité de ces approches dans le contexte algérien, et d'envisager leur inclusion dans les méta-analyses et revues systématiques internationales.

En résumé, le recours à la radiothérapie hypofractionnée, qu'elle soit modérée ou extrême, ne se limite pas à une simple alternative technique : elle représente un gain global médical, économique, organisationnel et social, en améliorant l'efficacité des soins, en allégeant la charge pour les patients et les structures, et en contribuant à une meilleure accessibilité des traitements oncologiques.

**RECOMMENDATIONS  
ET  
PERSPECTIVES**

**X : Recommandations et perspectives :**

À la lumière des résultats de notre étude, et en tenant compte à la fois de ses forces et de ses limites, plusieurs recommandations peuvent être formulées afin de renforcer la prise en charge du cancer de la prostate en Algérie, et plus largement, d'améliorer la qualité des soins en radiothérapie oncologique.

**1. Validation et généralisation du protocole :**

- Il est recommandé de **valider le protocole d'hypofractionnement modéré** au sein de notre centre, sur la base des résultats obtenus.
- Une **démarche de consensus national** devrait être engagée avec les sociétés savantes et les instances de santé, en vue de la **généralisation de ce schéma thérapeutique à l'échelle nationale**, notamment dans les centres dotés de la technologie nécessaire.

**2. Lancement d'études multicentriques :**

- Il est nécessaire d'**initier des essais multicentriques de phase III** dans les différentes régions d'Algérie, afin de confirmer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie hypofractionnée dans des contextes cliniques et techniques variés.
- Ces études devront prendre en compte **les spécificités génétiques, cliniques, socio-économiques et culturelles** de la population algérienne.

**3. Intégration de la qualité de vie dans les protocoles :**

- La **qualité de vie** doit être systématiquement intégrée comme critère d'évaluation secondaire (voire principal) dans les essais cliniques.
- Des **publications indépendantes** centrées exclusivement sur les résultats de qualité de vie sont fortement recommandées, car ces données sont souvent sous-représentées dans les publications majeures.

**4. Suivi à long terme :**

- Un **suivi prolongé des patients** inclus dans l'étude est indispensable afin d'évaluer :
  - o L'apparition de **toxicités tardives**.
  - o L'émergence éventuelle de **cancers secondaires**.
  - o Et la **durabilité des réponses thérapeutiques**.

**5. Évaluation de l'impact socio-économique :**

- Il est recommandé de **mener des études médico-économiques** nationales, afin d'évaluer :
  - o Le **coût global** des traitements.
  - o L'**impact économique sur les patients et leurs familles**.
  - o Et les **effets indirects** sur le système de santé (mobilisation des équipements, personnel, transports, etc.).

**6. Adoption et exploration de techniques innovantes :**

- L'exploration de techniques avancées telles que :
  - o **VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy)**.
  - o **Tomothérapie**.
  - o **IRM-LINAC** avec radiothérapie adaptative.
  - o Et la **curiethérapie de haute précision**, est recommandée pour permettre des **escalades de dose ciblées**, tout en maintenant une **toxicité minimale**.

### **7. Promotion de l'hypofractionnement extrême :**

- Il convient de préparer l'introduction progressive de la **radiothérapie stéréotaxique (SBRT)** dans le traitement du cancer de la prostate, qui bénéficie actuellement d'un **niveau de preuve élevé**.
- Les données issues d'essais randomisés internationaux confirment la **sécurité et l'efficacité** de cette modalité, avec un nombre de séances réduit à 5, voire moins.

### **8. Développement de stratégies organisationnelles :**

- La mise en œuvre de l'hypofractionnement nécessite l'**adaptation des ressources humaines et logistiques**.
- Bien que le nombre de séances par patient diminue, le **nombre global de patients traités augmente**, impliquant :
  - o Un **renforcement des capacités organisationnelles**.
  - o Une **garantie de qualité et de sécurité des soins**.
  - o Et des **investissements ciblés** pour accompagner cette évolution.

### **9. Standardisation et contrôle qualité :**

- Il est impératif de développer et diffuser des **protocoles nationaux standardisés**, clairs et accessibles pour l'hypofractionnement.
- Des **audits réguliers** et un **renforcement du contrôle qualité** des traitements (vérification dosimétrique, image-guidage, conformité des plans) doivent être instaurés dans chaque centre.

### **10. Amélioration du registre national du cancer :**

- Une meilleure **structuration et exhaustivité du registre algérien du cancer** est indispensable pour :
  - o Appuyer les décisions de santé publique.
  - o Faciliter la recherche.
  - o Et orienter les politiques de prévention et de dépistage.

### **Conflits d'intérêt :**

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré par les auteurs de cette étude

# **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74:229–263. Globocan 2022.
2. Grosclaude P, Belot A, Daubisse Marliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011. *Prog Urol* 2015 ; 25:536-4
3. Données du Réseau National des Registres du Cancer. Ministère de la Santé et de la Réforme Hospitalière. Octobre 2016
4. Hamdi Cherif M et al. Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-est Algérien, 2014-2017, Algerian Journal of Health Science.Vol. 2 Supplement 2 (2020) S14-S31.
5. Atlas de registre de cancer de Sétif 1986-2018. Mokhtar HamdiCherif, D. Serraino, A. Mahnane, S. Laouamri, H. Boukharouba, D. Cherka, M. Rakeb, L. Kara, A. Ayat, Z. Zaidi, S. Birri, P. De Paolina E. Bidoli, S. Virdone.
6. Time trends of cancer incidence in Sétif, Algeria, 1986–2010: an observational study. *BMC Cancer* 2014, 14:637.
7. Guide ALD n° 30 : Cancer de la prostate janvier 2012.
8. Supiot S, et al. Hypofractionnement à visée curative dans le cancer de la prostate. *Cancer Radiother* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2013.05.005>
9. Cosset J-M. Irradiation hypofractionnée du cancer de prostate : quelles connaissances radiobiologiques en 2017 ? *Cancer Radiother* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2017>.
10. R. Boissier a, E. Grossb. La radiothérapie hypofractionnée dans le traitement du cancer de prostate : irradier moins pour traiter plus *Progrès en urologie* (2012) 22, 326-330.
11. Cosset JM, Mornex F, Eschwège F. L'hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour. *Cancer Radiother* 2013 ; 17: 355–62.
12. 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* 1999; 44:747–8.
13. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43:1095–101.
14. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv. 2013 85(1):89-94.
15. Kara L, Hamdi Cherif M. Épidémiologie des Cancers dans la wilaya de Sétif : Incidence, Tendances, Survie et particularités épidémiologiques 1986-2021. Thèse Faculté de Médecine de Sétif, Université Ferhat Abbas Sétif1.
16. Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine : AFU et Anaes ; 2004.
17. G. Ploussard, M. Baboudjian, E. Barret, L. Brurea G. Fiard et al. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – Actualisation 2024–2026 : cancer de la prostate ; diagnostic et prise en charge de la maladie localisée. *Progrès en Urologie – FMC* 2024; 34: F394–F441. <https://doi.org/10.1016/j.fjurol.2024.102717>.
18. Lippmann SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers : the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301:39-51.
19. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1192-202.
20. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349:215-24.
21. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1023-1075.
22. Soerjomataram I, Cabasag C, Bardot A, et al. Cancer survival in Africa, central and South America, and Asia (SURVCAN-3): a population-based benchmarking study in 32 countries. *Lancet Oncol* 2023 ; 24: 22–32
23. Hermabessière J, Taillandier J. Physiologie de la prostate. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie- Urologie ; 1993:18500- B- 10*.
24. Walker JW. On the Surgical Anatomy of the Prostate. *J Anat Physiol* 1906;40:189- 209
25. Lowsley OS. The prostate gland in old age. *Ann Surg* 1915;62:716- 37.
26. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol* 1968;49:347-57.
27. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619- 33.
28. McNeal JE. The anatomic heterogeneity of the prostate. *Prog Clin Biol Res* 1980;37:149- 60.
29. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981;2:35- 49
30. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:21- 7.
31. Dietrich H. Giovanni Domenico Santorini CharlesPierre Denonvilliers. First description of urosurgically relevant structures in the small pelvis. *Eur Urol* 1997;32:124-7.
32. Delmas.V, X Durand, L Boccon-gibod, Bases anatomiques du curage lymphonodal dans le cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* (2004), 14, 252-254.
33. Galiano M, Pignot G, Costa C, Vallancien G, Virag R. Dysfonction érectile et cellules endothéliales caveuseuses. *Prog Urol* 2010;20:188- 93.
34. Epstein JI, All brook WC, Amin MB, Erevan LL, ISUP Gradin Commette. The 2005 International Society of

- Urological Pathology (ISUP) Consensus Conférence on Gleason Gradin of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* Sept 2005; 29(9):1228-42.
35. Epstein JI, Erevan L, Amin MB, Delaune B, Sigle JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conférence on Gleason Gradin of Prostatic Carcinoma: Définition of Grading Patterns and Proposa for a New Gradin System. *Am J Surg Pathol.* févr 2016;40(2):244-52.
  36. Chen N, Zhou Q. The revolving Gleason gradin system. *Chin J Cancer Res Chung-Ku Yen Cheng Yen Chiu.* Févr 2016;28(1):58-64
  37. Manuel de la prise en charge du cancer de la prostate, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, Algerie, février 2016
  38. Carvalhal GF et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999 (161):835.
  39. Roddam AW et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48:386-99
  40. Catalona WJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324:1156-61.
  41. Rozet F, et al. Recommandations françaises du CCAFU pour le cancer de la prostate - actualisation 2018-2020 : *Prog Urol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.08.011>
  42. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzebec P, de Cremoux P, et al. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer management: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.027>.
  43. Audenet F et al. How to select the best candidates for prostate biopsies? The role of traditional tools and contribution of new biomarkers in prostate cancer; *Prog Urol.* 2011 May; 21 Suppl 3: S88-92.
  44. Houlgatte A et al. Place du -2proPSA et de l'index phi dans la détection précoce du cancer de prostate : Evaluation sur une série de 452 patients ; *Prog Urol,* 2012, 22, 5, 279-28.
  45. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging Reporting and data system: 2015; *Eur Urol* 2016; 69(1): 16-40.
  46. Cornelis F, Rigou G, Le Bras Y, Coutouly X, Hubrecht R, Yacoub M, et al. Real-time contrast-enhanced transrectal US-guided prostate biopsy: diagnostic accuracy in men with previously negative biopsy results and positive MR imaging findings. *Radiology* 2013; 269(1):159-66.
  47. Schiffmann J, Grindei M, Tian Z, Yassin DJ, Steinwender T, Leyh-Bannurah SR, et al. Limitations of elastography based prostate biopsy. *J Urol* 2016; 195(6):1731-6.
  48. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22(4):746-57.
  49. Barrier, A. Ouzzane, Adil Villers, Arnould ; Rôle de l'IRM prostatique dans le cancer de la prostate en 2016: mise au point et perspectives : 23 [10.1016/j.afu.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.afu.2016.07.001)
  50. Mazaheri Y, Hricak H, Fine SW, Akin O, Shukla-Dave A, Ishill NM, et al. Prostate tumor volume measurement with combined T2-weighted imaging and diffusion-weighted MR: correlation with pathologic tumor volume. *Radiology* 2009; 252(2):449-57.
  51. Turkbey B, Shah VP, Pang Y, Bernardo M, Xu S, Kruecker J, et al. Is apparent diffusion coefficient associated with clinical risk scores for prostate cancers that are visible on 3-T MR images *Radiology* 2011 ; 258 (2):488-95.
  52. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet* 2017, 389(10071):815-22.
  53. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 2016 ; 69:428-35.
  54. Edwan GA, Ghai S, Margel D, Kulkarni G, Hamilton R, Toi A, et al. Magnetic resonance imaging detected prostate evasive anterior tumours: Further insights. *Journal de l'Association des urologues du Canada* 2015;9: E267-72.
  55. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* 2018, 378(19):1767-77.
  56. Rouviere O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mege-Lechevallier F, et al. Added value of prebiopsy prostate multiparametric MRI in biopsy naive patients: preliminary results of the MRI-first trial. *Eur Urol* 2017;16(3): e863
  57. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, and al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024 Aug; 86(2):148-163. Doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38614820.
  58. Ouzzane a, P. Coloby b, J.-P. Mignard c, J.-P. Allegre d, M. Soulie e, X. Rebillard f, L. Salomon g, A. Villers, Recommandations pour la bonne pratique des biopsies prostatiques *Progrès en urologie* (2011) 21, 18-28 doi: 10.1016/j.purol.2010.07.001.
  59. Lee DJ, Recabal P, Sjoberg DD, Thong A, Lee JK, Eastham JA, et al. Comparative effectiveness of targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging ultrasound fusion software and visual targeting : a prospective study. *J Urol* 2016; 196(3):697-706:doi.org/10.1016/j.juro.2016.03.149.
  60. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance *versus* systematic biopsy Prospective multicenter study. *Radiology* 2013; 268(2): 461-9.
  61. Wysock JS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Stifelman MD, Lepor H, Deng FM, et al. A prospective, blinded comparison of magnetic resonance (MR) imaging-ultrasound fusion and visual estimation in the performance of MR-targeted prostate biopsy: the PROFUS trial. *Eur Urol* 2014;66(2) : 343-51.

62. Bruyere F, Malavaud S, Bertrand P, Decock A, Cariou G, Doublet JD, et al. Probiotate: a multicenter, prospective analysis of infectious complications after prostate biopsy. *J Urol* 2015;193(1):145-50
63. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876-92.
64. Rud E, Baco E, Klotz D, Rennesund K, Svindland A, Berge V, et al. Does preoperative magnetic resonance imaging reduce the rate of positive surgical margins at radical prostatectomy in a randomised clinical trial? *Eur Urol* 2015;68(3):487-96.
65. Tay KJ, Gupta RT, Brown AF, Silverman RK, Polascik TJ. Defining the incremental utility of prostate multiparametric magnetic resonance imaging at standard and specialized read in predicting extracapsular extension of prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70(2):211-3.
66. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. Recommendations 2013: Prostate cancer. *Prog Urol* 2013 ; 23 : S69-101.
67. Cornud F, Flam T, Chauveinc L, Hamida K, Chretien Y, Vieillefond A, et al. Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results. *Radiology* 2002;224(1):203-10.
68. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced *versus* less experienced readers. *Radiology* 2005; 237(2):541-9.
69. Bloch BN, Genega EM, Costa DN, Pedrosa I, Smith MP, Kressel HY, et al. Prediction of prostate cancer extracapsular extension with high spatial resolution dynamic contrast-enhanced 3-T MRI. *Eur Radiol* 2012; 22(10):2201-10.
70. Wang L, Mullerad M, Chen HN, Eberhardt SC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004; 232(1):133-9.
71. Heijmink SW, Futterer JJ, Hambroek T, Takahashi S, Scheenen TW, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array *versus* endorectal coil MR imaging at 3 T- Comparison of image quality, localization, and staging performance *Radiology* 2007;244(1):184-95.
72. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63(4):387-95.
73. Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kubler H, Maurer T, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014 ;41(4) :694-701.
74. Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusionweighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate* 2015; 75(3):323-31.
75. Vag T, Heck MM, Beer AJ, Souvatzoglou M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer : comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and 11C-choline PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24(8): 1821-6.
76. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. (68)Gaprostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2018;36(4):519-27.
77. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic efficacy of (68)Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195(5):1436-43.
78. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive (68)Ga-prostate-specific membrane antigen PET in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70 (6):926-37.
79. Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New clinical indications for (18) F/ (11) C-choline, new tracers for PET and a promising hybrid device for prostate cancer staging: a systematic review. *Eur Urol* 2016; 70(1):161-75.
80. Eifler J, Feng Z, Lin B, Partin M, Humphreys E, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram Partin tables based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013; 111(1):22-9.
81. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection : the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012 ; 61(3): 480-7
82. Roach et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys*(1994)
83. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol* 2015 ; 67(2):212-9.
84. Joniau S, VandenBergh L, Lerut E, Deroose CM, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 63(3):450-8.
85. Winter A, Kneib T, Henke RP, Wawroschek F. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. *Int J Urol* 2014;21(1):58-63.
86. Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P. Whole-body MRI *versus* axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol* 2010 ; 20(12):2973-82.

87. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010; 39(4):333-43.
88. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1503-13.
89. Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-Carlson PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium 99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F] choline (PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014;114(6):818-23.
90. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 431(2):2114-21.
91. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of bone metastases in patients with prostate cancer-A comparison between (99m) Tc-bone scintigraphy and [(68) Ga] Ga-PSMA PET/CT. *Pharma-ceuticals (Basel)* 2017. 10(3), <http://dx.doi.org/10.3390>.
92. Sachpekidis C, Baumer P, Kopka K, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Kopp-Schneider A, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(6):904-12.
93. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of (68)Ga-labelled PSMA-11 and (11)C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(1): 92-101.
94. D'Amico AV et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16; 280(11):969-74.
95. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels adage 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2014; 348: 2296.
96. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with Intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64(6):895-902.
97. Amin M et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, eighth Edition. Springer. 2017; 17, 1032.
98. D'Amico A, Moul J, Carrol P, Sun L, Lubeck D, Chen M. Cancer specific mortality after surgery or irradiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate specific antigen. *JCO* 2003; 21:2163-72.
99. Bianco Jr FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function. *Urology* 2005; 66(5 Suppl.):83-94.
100. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73(1):68-91.
101. Beauval JB, Mazerolles M, Salomon L, Soulie M. [Preoperative assessment of patient candidate to prostate cancer surgery]. *Prog Urol* 2015;25(15):947-65.
102. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 2012; 16(41):1-313.
103. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy *versus* open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016; 388(10049):1057-66.
104. Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52(1):29-37.
105. Touijer K, Rabbani F, Otero JR, Secin FP, Eastham JA, Scardino PT, et al. Standard *versus* limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer, in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1 %. *J Urol* 2007; 178(1): 120-4.
106. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 50(5): 1006-13.
107. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8(2):133-9.
108. Cheng L, Slezak J, Bergstralh EJ, Myers RP, Zincke H, Bostwick DG. Preoperative prediction of surgical margin status in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2000; 18(15):2862-8.
109. Park BH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Lee HM, Choi HY, et al. Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2014; 192(1):82-8.
110. Haglund E, Carlson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic *versus* open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015; 68(2):216-25.
111. Soulie M, Salomon L. Oncological outcomes of prostate cancer surgery. *Prig Urol* 2015. 25(15):1010-27.
112. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic,

- laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(1):1-15.
113. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer -29 Year Follow-up *N Engl J med* 2018 ;379(24) :2319-29
  114. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020 :77(6) :712-24
  115. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020– 2022 : cancer de la prostate. *Progrès En Urologie* 2020; 30: S136–251. [https:// doi. org/ 10 .1016 /S1166-7087 \(20\)30752-1](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(20)30752-1).
  116. R. de Crevoisier, P. Pommier, I. Latorzeff, O. Chapet, B. Chauvet, C. Hennequin, Radiothérapie externe des cancers prostatiques ; *Cancer/ Radiothérapie* 20S (2016) S200–S209.
  117. R. De Crevoisier, S. Supiot, G. Créhange, P. Pommier, I. Latorzeff, et al; Radiothérapie externe des cancers prostatiques, *Can/Radiothérapie* 26(2022)329-343, <https://doi.org/10.1016>.
  118. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. *J Clin Oncol* 2016; 34(15):1748-56.
  119. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez M, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (3):320-7.
  120. Fléchon A, Pouessel D, Ferlay C, Perol D, Beuzeboc P, Gravis G, Joly F, Oudard S, Deplanque G, Zanetta S, Fargeot P, Priou F, Droz JP, Culine S : results of the French Genito-Urinary Tumor Group (GETUG) P01 trial. *Ann Oncol.* 2011 Nov;22(11):2476-2481.
  121. Colleen A Lawton et al. updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2007 doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.
  122. Pasquier D et al. Hypofractionated stereotactic boost in intermediate risk prostate carcinoma: Preliminary results of a multicenter phase II trial (CKNO-PRO). 2017 Nov 30; 12(11): e0187794.
  123. Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Prog Urol* 2013;23(6):378-85.
  124. Goy BW, Burchette R, Soper MS, Chang T, Cosmatos HA. Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients with Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology* 2020; 136:180-9.
  125. Merrick GS, Tennant A, Wallner KE, Galbreath R, Butler WM, Fiano R, et al. Does supplemental external beam radiation therapy impact urinary, bowel, and erectile function following permanent prostate brachytherapy? Results of tow prospective randomized trials; *J comtemp brachyrherapy*2017;9(5):403-9.
  126. Tom MC, Reddy CA, Smile TD, Zhang RX, Ciezki JP, Stephans KL, et al. Validation of the NCCN prostate cancer favorable- and unfavorable-intermediate risk groups among men treated with I-125 low dose rate brachytherapy monotherapy. *Brachytherapy* 2020; 19 (1):43-50.
  127. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang LC, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation with or without Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer.*JAMA*2020;323(2):149-63.
  128. Mendez LC, Ravi A, Chung H, Tseng CL, Wronski M, Paudel M, et al. Pattern of relapse and dose received by the recurrent intraprostatic nodule in low-to Intermediate-risk prostate cancer treated with single fraction 19 Gy high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2018 ;17(2) :291-7
  129. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, Lin J, Mazumdar M. BrachytherapyBased Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(12):1192-8.
  130. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz M, Nguyen PL, et al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy with Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients with Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA* 2018;319(9):896-905.
  131. Zaorsky NG, Doyle LA, Yamoah K, Andrel JA, Trabulsi EJ, Hurwitz MD, et al. High dose rate brachytherapy boost, for prostate cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(3): 414-25.
  132. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(2):275-85.
  133. Rodda S, Morris WJ, Hamm J, Duncan G. ASCENDE-RT: An Analysis of Health-Related Quality of Life for a Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost With Dose Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(3):581-9.
  134. Potters L, Torre T, Fearn PA et al. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1235-42.
  135. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016, 375 (15):1425-37.
  136. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery or Radiotherapy for Localized

- Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016 ;375(15) :1414-24.
137. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to treatment received. *Eur urol* 2020;77(3) :320-30
  138. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2185-90.
  139. Luzzago S, de Cobelli O, Cozzi G, Peveri G, Bagnardi V, Catellani M, et al. A novel nomogram to identify candidates for active surveillance amongst patients with International Society of Urological Pathology (ISUP) Grade Group (GG) or ISUP GG2 prostate cancer, according to multiparametric magnetic resonance imaging finding. *BJU Int* 2020;126(1):104-13.
  140. Ploussard G, Beauval JB, Lesourd M, Almeras C, Assoun J, Aziza R, et al. Impact of MRI and Targeted Biopsies on Eligibility and disease reclassification in MRI positive candidates for active surveillance on systematic biopsies. *Urology* 2020 ;137 :126-32
  141. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, et al. Active Surveillance of Grade Group 1 Prostate Cancer: Long-term Outcomes from a Large Prospective Cohort. *Eur Urol* 2020 ;77(6) :675-82
  142. Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelsson A, Stattin P. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol* 2015 ;67(2) : 233-8.
  143. Oefelein MG, Scolieri FA, Ricchiutti MJ, Resnick DMI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision-making. *Urology* 2000;56(6):2021-4.
  144. Morote JPJ, Salvador C, Raventós CX, Catalán R, Reventós J. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2009;103(3):332-5.
  145. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61(2):143-5.
  146. Seidenfeld JSD, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Int Med* 2000; 132(7):566-77.
  147. Crawford EDTB, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Moul JW, et al. A phase III extension trial with a 1- arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186(3):889-97.
  148. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in advanced prostate cancer. *N ENGL J MED* 2020 ;382(23) :2187-96
  149. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6.
  150. Hussain M, Tangen C, Higano C, Vogelzang N, Thompson I. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase III clinical trials: the devil is in the details. *J Clin Oncol* 2016;34(3):280-5.
  151. Siddiqui KM, Billia M, Williams A, Alzahrani A, Chin JL. Comparative morbidity of ablative energy-based salvage treatments for radio-recurrent prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2015;9(9-10):325-9.
  152. Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol* 2014;65(5):907-14.
  153. Thuroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol* 2013;190(2):702-10.
  154. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Brundl J, Koch D, Wieland WF, et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(3):322-9
  155. Boutier R, Girouin N, Cheikh AB, Belot A, Rabilloud M, Gelet A, et al. Location of residual cancer after trans rectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2011 ;108(11) :1776-81
  156. Aoun F, Limani K, Peltier A, Marcelis Q, Zanaty M, Chamoun A, et al. High intensity focused ultrasound versus brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer: a matched pair analysis. *Adv Urol* 2015;2015:350324
  157. Rouget B, Capon G, Bernhard JC, Robert G, Ballanger P, Pierquet G, et al. Huit ans d'expérience dans le traitement du cancer de prostate par HIFU, résultats oncologiques et fonctionnels. *Prog Urol* 2016;26(1):50-7.
  158. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(49):1-490.
  159. Mohammed A, Miller S, Douglas-Moore J, Miller M. Cryotherapy and its applications in the management of urologic malignancies: a review of its use in prostate and renal cancers. *Urol Oncol* 2014;32(1):39e19-27.
  160. Cohen JK, Miller Jr RJ, Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71(3):515-8.
  161. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, et al. Guidelines on prostate cancer. *Eur Assoc Urol* 2016:2015.
  162. Liu YY, Chiang PH. Comparisons of oncological and functional outcomes between primary whole-gland cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:328-34.
  163. Langenhuijsen JF, Broers EM, Vergunst H. Cryosurgery for prostate cancer: an update on clinical

- results of modern cryotechnology. *Eur Urol* 2009;55(1):76-86.
164. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: energies and procedures. *Urol Oncol* 2013;31(2):155-67
165. Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009; 15(5): 559-65.
166. Haffner MC, Mosbrugger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013; 123(11):4918-22.
167. Valerio M, Donaldson I, Emberton M, Ehdiaie B, Hadaschik BA, Marks LS, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: a systematic review. *Eur Urol* 2015; 68(1):8-19.
168. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur urology* ;74(1) ;84-91
169. Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, Barret E, Coleman JA, Dominguez-Escrig J, et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi consensus Project. *Prostatic Dis* 2017; 20(3); 294-9.
170. Keane FK, Chen M-H, Zhang D, Loffredo MJ, Kantoff PW, Renshaw AA, et al. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease cancer 2014; 120 (12):1787-93.
171. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW. Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation with or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2015;314(12):1291-3.
172. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer *N Engl J Med*; 2011; 365(2):107-18.
173. Dubray B, Salleron J, Guerif S, Le Prise E, Reynaud-Bougnoux A, Hannoun-Levi J, et al. Does short-term androgen depletion add to high dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate risk prostate cancer, final analyse of GETUG14 randomized trial *J Clin Oncol* 2016; 34:5021.
174. Dall'Era MA, Klotz L. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *Prostate cancer prostatic dis* 2017 ;20(1) :1-6
175. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol* 2016; 196(6):1651-58.
176. Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019; 76(6):790-813.
177. Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al stratification of high risk cancer prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015 ;67(1) :157-64
178. Stenmark MH, Blas K, Halverson S, Sandler HM, Feng FY, hamstra DA. Continued benefit to androgen deprivation therapy for prostate cancer patients treated with dose-escalated radiation therapy across multiple definitions of high-risk disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4): e335-44.
179. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, and 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* 2010; 11(11):1066-73.
180. Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2137-43.
181. Mason M, Parulekar W, Sydes M, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015 ;33 (19):2143-50
182. Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber JE, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol* 2016; 70(4):684-91, [http:// dx.doi.org/10.1016/j](http://dx.doi.org/10.1016/j).
183. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy *versus* intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial.
184. Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate cancer : A randomized phase III Trial *Eur Urol* 2018.74(4) :32-41
185. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117(13):2883-91.
186. Petrelli F, Vavassori I, Coiu A, Borgonovo K, Sarti E, Barni S. Radical prostatectomy or radiotherapy in high-risk prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *Clin Genitourin cancer* 2014;12(4):215-24.
187. Mottet N, Loulidi VDJ, Russel S, Leitenberger C, Wolff A, TAP22 JM, et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012; 110(9):1262-9.
188. Partin A, Pearson J, Landis P, Carter H, Pound C, Clemens JQ, et al. Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical prostatectomy to

- distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43(5):649-9.
189. Simmons M, Stephenson A, Klein E. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007; 51(5):1175-84.
  190. Ploussard G, de la Taille A, Terry S, Allory Y, Ouzaid I, Vacherot F, et al. Detailed biopsy pathologic features as predictive factors for initial reclassification in prostate cancer patients eligible for active surveillance. *Urol Oncol* 2013;31(7):1060-6.
  191. Rogers CG, Khan MA, Craig Miller M, Veltri RW, Partin AW. Natural history of disease progression in patients who fail to achieve an undetectable prostate-specific antigen level after undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2004;101(11):2549-56.
  192. Sengupta S, Christensen CM, Zincke H, Slezak JM, Leibovich BC, Bergstralh EJ, et al. Detectable prostate specific antigen between 60 and 120 days following radical prostatectomy for prostate cancer: natural history and prognostic significance. *J Urol* 2006; 176(2):559-63.
  193. Godoy G, Tareen BU, Lopor H. Does benign prostatic tissue contribute to measurable PSA levels after radical prostatectomy? *Urology* 2009;74(1):167-70.
  194. Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, Musio D, Forte V, Gentile V, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric MRI. *Eur Radiol* 2013;23(6): 1745-52.
  195. Renard Penna R, Brenot-Rossi I, Salomon L, Soulie M. [Prostate cancer imaging: MRI and nuclear imaging]. *Prog Urol* 2015;25(15):933-46.
  196. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU recommendations 2013: prostate cancer]. *Prog Urol* 2013;23(Suppl. 2): S69-101.
  197. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009; 104(8):1058-62.
  198. Renard-Penna R, Michaud L, Cormier L, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Imagery of treated prostate cancer]. *Prog Urol* 2015 ;25(3) :128-37
  199. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2013; 38(5):305-14.
  200. Tan N, Bavadian N, Calais J, Oyoyo U, Kim J, Turkbey IB, et al. Imaging of prostate specific membrane antigen targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical recurrence after definitive therapy: A systematic review and Meta-Analysis. *J Urol* 2019; 202(2):231-40.
  201. Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope TA, Hofman MS, Rischpler C, et al. 18Ffluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1286-94.
  202. Emmett L, Metser U, Bauman G, Hicks RJ, Weickhardt A, Davis ID, et al. Prospective, Multisite, International Comparison of 18F-Fluoromethylcholine PET/CT, Multiparametric MRI, and 68Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Men with High-Risk Features and Biochemical Failure After Radical Prostatectomy: Clinical Performance and Patient Outcomes. *J Nucl Med* 2019; 60(6):794-800.
  203. Metser U, Chua S, Ho B, Punwani S, Johnston E, Pouliot F, et al. The Contribution of Multiparametric Pelvic and Whole-Body MRI to Interpretation of 18F-Fluoromethylcholine or 68Ga-HBED-CC PSMA-11 PET/CT in Patients with Biochemical Failure after Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2019;60(9):1253-8.
  204. Gross. E. Radiothérapie conformationnelle du cancer de prostate. *Progrès en urologie* (2011) 21, 801—807. Doi: 10.1016/j.purol.2011.07.001
  205. Gérard J-P, Thariat J, Giraud P, Cosset J-M. Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. Juill 2010;97(7):743 51.
  206. Tanaka H, Hayashi S, Ohtakara K, Hoshi H, Iida T. Usefulness of CT-MRI fusion in radiotherapy planning for localized prostate cancer. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2011;52(6):782 8.
  207. Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaaldone M, Uzzo RG, et al. Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. Oct 2015; 1(7):897 906.
  208. Cosset J-M. Irradiation hypofractionnée du cancer de prostate : quelles connaissances radiobiologiques en 2017? *Cancer/Radiothérapie*. Oct 2017;21(6 7):447 53.
  209. Brenner D, Martinez A, Edmundson G, Mitchell C, Thames H, Armour E. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low  $\alpha/\beta$  ratio), similar to lateresponding normal tissue. *Int J Radiat Oncol*.2002; 52(1):613.
  210. R. De Crevoisier, S. Supiot, G. Créhange, P. Pommier, I. Latorzeff, et a ; Radiothérapie externe des cancers prostatiques, *Cancer/Radiothérapie* 26 (2022) 329–343.
  211. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. ICRU Report 50. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1993.
  212. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1999.
  213. ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. *J ICRU* 2010;10:1–106.
  214. Chavaudra.J, Bridier.A; Définition des volumes en radiothérapie externe : rapports ICRU 50 et 62, *Cancer/Radiother* 2001 ; 5 : 472-8
  215. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé É, Cosset JM, 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* 2011;80:1056–63.

216. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, Bosch WR, El Naqa I, Al-Lozi R, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e353–62.
217. Khalifa J, Commandeur F, Bachaud JM, de Crevoisier R. Radiothérapie conformationnelle prostatique : quelles marges ? *Cancer Radiother* 2013 ; 17:461–9.
218. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, Bosset M, Miralbell R, Maingon P, et al. Guidelines for target volume definition in postoperative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiat Oncol* 2007; 84:121–7.
219. Hennequin C, Rivera S, Quero L, Latorzeff I. Cancer de prostate : doses et volumes cibles. *Cancer Radiother* 2010;14:474–8.
220. Dearnaley D., Griffin C., Lewis R., Mayles P., Mayles H., Naismith O. Toxicité et résultats rapportés par les patients d'un essai randomisé de phase 2 sur la prostate et les ganglions lymphatiques pelviens par rapport à la radiothérapie de la prostate uniquement en traitement localisé avancé Cancer de la prostate (PIVOT) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 ; 103 (3) : 605-617.
221. Harris VA, Staffurth J, Naismith O, Esmail A, Gulliford S, Khoo V, et al. Consensus guidelines and contouring atlas for pelvic node delineation in prostate and pelvic node intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:874–83.
222. Sargos P, Guérif S, Latorzeff I, Hennequin C, Pommier P, Lagrange JL, et al. Definition of lymph node areas for radiotherapy of prostate cancer: a critical literature review by the French Genito-Urinary Group and the French Association of Urology. *Cancer Treat Rev* 2015;41:814–20.
223. Luo C, Yang CC, Narayan S, Stern RL, Perks J, Goldberg Z, et al. Use of benchmark dose–volume histograms for selection of the optimal technique between threedimensional conformal radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1253–62.
224. Wang-Chesebro A, Xia P, Coleman J, Akazawa C, Roach 3rd M. Intensitymodulated radiotherapy improves lymph node coverage and dose to critical structures compared with three-dimensional conformal radiation therapy in clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:654–62.
225. Spratt DE, Pei X, Yamada J, Kollmeier MA, Zelefsky MJ. Long-term survival and toxicity in patients with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:686–92.
226. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:48–57.
227. Quan EM, Li X, Li Y, Wang X, Kudchadker RJ, Johnson JL, et al. A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1169–78.
228. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet C. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques en radiothérapie. *Can/Rad* 2016;20, doi. org/10.1016/j.canrad.2016.07.032.
229. Langrand-Escure J, de Crevoisier R, Llagostera C, Créhange G, Delaroche G, Lafond C, et al. Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito-urinary group (Gétug) recommendations. *Cancer Radiother* 2018;22:193–8.
230. Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35:1884–90.
231. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose–volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol* 2009; 93:153–67.
232. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047–60.
233. De Crevoisier R, Chauvet B, Barillot I, Lafond C, Mahé MA, Delpont G. Radiothérapie guidée par l'image. *Cancer Radiother* 2016;20. doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.034.
234. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:125–9.
235. 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* 2013;107:140–6.
236. Sveistrup J, Rosenschold PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, et al. Improvement in toxicity in high-risk prostate cancer patient treated with image-guided IMRT compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol* 2014; 9:44.
237. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:737–44.
238. Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, Aliotta PJ, Skomra CJ, Ponsky LE, Nieh PT, Han M, Hamstra DA, Shore ND. Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate Radiotherapy: A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data. *Urology*. 2018 May;115: 39-44.doi: 10.1016/j.urology.2017.11.016.
239. Hermesse J, Biver S, Jansen N, Lenaerts E, Patoul ND, Vynckier S, et al. A Dosimetric selectivity intercomparison of HDR brachytherapy. IMRT and helical tomotherapy in prostate cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2009; 185:736–42.
240. Spratt DE, Scala LM, Folkert M, Voros L, Cohen GN, Happersett L, et al. A comparative dosimetric analysis of virtual stereotactic body radiotherapy to high dose

- rate monotherapy for intermediaterisk prostate cancer. *Brachytherapy* 2013;12:428–33.[doi.org/ 10.1016/j.brachy.2013.03.00](https://doi.org/10.1016/j.brachy.2013.03.00).
241. Hannoun-Lévi JM. Curiethérapie des cancers de la prostate : présent et avenir. *Cancer Radiother* 2017;21:469–72.
242. Chapet O, Bossi A, Horn S, Créhange G. Association de radiothérapie externe et de curiethérapie pour les cancers de la prostate. *Cancer Radiother* 2017;21:473–7.
243. Nag S, Beyer D, Freedland J, Grimm P, Nath R. American Brachytherapy Society, recommendations for transperineal Permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:789–99.
244. Ash D, Flynn A, Battermann J, De Reijke, Lavagnini P, Blank L, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radioth Oncol* 2000;57:31521.
245. Snyder KM, Stock RG, Buckstein M, Stone NN. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:221–5.
246. Keyes M, Pickles T, Crook J, McKenzie M, Cheung A, Spadinger I, et al. Effect of aging and long-term erectile function after iodine-125 prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2015;14:334–41
247. Cosset JM, Flam T, Belin L, Thiounn N, Pierrat N, Pontvert D, et al. Long-term results of permanent implant prostate cancer brachytherapy: a single institution study of 675 patients treated between 1999 and 2003. *Cancer Radiother* 2016;20:261–7.
248. Hurwitz MD, Halabi S, Ou SS, Mc Ginnis LS, Keuttel MR, Dibiase SJ, et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen suppression for treatment of intermediate-risk prostate cancer: an initial report of CALGB99809. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:814–9.
249. Prestidge BR, Winter K, Sanda MG, Amin M, Bice WS, Michalski J, et al. Initial report of NRG Oncology/RTOG 0232: a phase 3 study comparing combined external beam radiation and transperineal interstitial permanent brachytherapy alone for selected patients with Intermediate-risk prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:S4
250. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Daya D, Dayes IS, Lukka HR, 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* 2005; 23:1192–9.
251. 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. *RadiotherOncol* 2012;103:217–22.
252. Morris WJ, Tydesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high and Intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98:275–85.
253. Goy BW, Soper MS, Chang T, Slezak JM, Cosmatos HA, Tome M. Treatment results of brachytherapy vs. External beam radiation therapy for intermediaterisk prostate cancer with 10-year follow-up. *Brachytherapy* 2016;15:687–94,
254. Lo AC, Morris WJ, Pickles T, Keyes M, McKenzie M, Tyldesley S. Patterns of recurrence after low-dose-rate prostate brachytherapy: a population-based study of 2223 consecutive low- and Intermediate-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:745–51, [doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.014).
255. Herbert C, Morris WJ, Keyes M, Hamm J, Lapointe V, McKenzie M, et al. Outcomes following iodine-125 brachytherapy in patients with Gleason 7, Intermediate-risk prostate cancer: a population-based cohort study. *Radiother Oncol* 2012; 103:228–32, [doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.01).
256. Cosset J-M, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald J-C, Asselain B, et al. Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:1042–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.056>.
257. Frank SJ, Pugh TJ, Blanchard P, Mahmood U, Graber WJ, Kudchadker RJ, et al. Prospective phase II trial of permanent seed implantation prostate brachytherapy for intermediate-risk localized prostate cancer: efficacy, toxicity, and quality of life outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 100:374–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.09.050>.
258. Blanchard P, Pugh TJ, Swanson DA, Mahmood U, Chen HC, Wang X, et al. Patient-reported health-related quality of life for men treated with low-dose-rate prostate brachytherapy as monotherapy with 125-iodine, 103-palladium, or 131-cesium: Results of a prospective phase II study. *Brachytherapy* 2018;17:265–76
259. Tselis N, Hoskin P, Baltas D, Strnad V, Zamboglou N, Rödel C, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: review of the current status. *Clin Oncol R Coll Radiol* 2017; 29:401–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2017.02.015>.
260. 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* 2012; 109:22–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X>.
261. King CR. LDR vs HDR brachytherapy for localized prostate cancer- the view from radiobiological models. *Brachytherapy*. 2002; 1:219–28.
262. Major T, Polgar C, Jorgo K, Stelczer G, Agoston P. Dosimétrie comparaison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: initial findings of a randomized clinical trial. *Brachytherapy* 2017; 16: 608–15.
263. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer – between options. *J Contemp Brachyther* 2013;5:33–41.

264. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013; 107: 325–32.
265. Ilg AM, Laviana AA, Kamrava M, Veruttipong D, Steinberg M, Park SJ, et al. Time-driven activity-based costing of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy for low-risk prostate cancer. *Brachytherapy* 2016; 15:760–7.
266. Venkatesan AM, Stafford RJ, Duran C, Soni PD, Berlin A, McLaughlin PW. Prostate magnetic resonance imaging for brachytherapists: diagnosis, imaging pitfalls, and post-therapy assessment. *Brachytherapy* 2017;16:688–97.
267. Thiruthaneeswaran N, Hoskin PJ. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: standard of care and future direction. *Cancer Radiother* 2016;20:66–72.
268. Demanes DJ, Brandt D, Schour L, Hill DR. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:342–7.
269. Martinez AA, Demanes DJ, Galalae R, Vargas C, Bertermann H, Rodriguez R, et al. Lack of benefit from a short course of Pugh TJ, Frank SJ, Achim M, Kuban DA, Lee AK, Hoffman KE, et al. Endorectal magnetic resonance imaging for predicting pathologic T3 disease in Gleason score 7 prostate cancer: implications for prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12:204–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2011.12.013>
270. McLaughlin PW, Evans C, Feng M, Narayana V. Radiographic and anatomic basis for prostate contouring errors and methods to improve prostate contouring accuracy. *Int J Radiat Oncol* 2010;76:369–78, [doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.019](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.019).
271. Blanchard P, Ménard C, Frank SJ. Clinical use of magnetic resonance imaging across the prostate brachytherapy workflow. *Brachytherapy* 2017;16:734–42, [doi.org/10.1016/j.brachy.2016.11.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2016.11.012).
272. Ménard C, Pambrun J-F, Kadoury S. The utilization of magnetic resonance imaging in the operating room. *Brachytherapy* 2017;16:754–60, [doi.org/10.1016/j.brachy.2016.12.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2016.12.007).
273. Buus S, Rylander S, Hokland S, Søndergaard CS, Pedersen EM, Tanderup K, et al. Learning curve of MRI-based planning for high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2016; 15:426–34, [doi.org/10.1016/j.brachy.2016.03.011](http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2016.03.011)
274. Murgic J, Chung P, Berlin A, Bayley A, Warde P, Catton C, et al. Lessons learned using an MRI-only workflow during high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2016;15:147–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2015.12.004>.
275. Andrzejewski P, Kuess P, Knäusl B, Pinker K, Georg P, Knoth J, et al. Feasibility of dominant intraprostatic lesion boosting using advanced photon-, proton- or brachytherapy. *Radiother Oncol* 2015;117:509–14, [doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.028](http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.028)
276. Pouliot J, Kim Y, Lessard E, Hsu I-C, Vigneron DB, Kurhanewicz J. Inverse planning for HDR prostate brachytherapy used to boost dominant intraprostatic lesions defined by magnetic resonance spectroscopy imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:1196–207, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.02.055>.
277. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71:618–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>
278. Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, Barret E, Coleman JA, Dominguez-Escrig J, et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:294–9, <http://dx.doi.org/10.1038/pcan.2017.8>.
279. Nguyen PL, Chen M-H, Zhang Y, Tempany CM, Cormack RA, Beard CJ, et al. Updated results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer: implications for focal therapy. *J Urol* 2012; 188:1151–6, [doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.06.010).
280. Cosset J-M, Cathelineau X, Wakil G, Pierrat N, Quenzer O, Prapotnich D, et al. Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: a pilot study. *Brachytherapy* 2013;12:331–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2013.02.002>.
281. Srougi V, Barret E, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Garcia-Barreras S, Pierrat N, et al. Focal brachytherapy for localized prostate cancer: urinary toxicity depends on tumor location. *Brachytherapy* 2017;16:988–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2017.05.009>.
282. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Daya D, Dayes IS, Lukka HR, 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* 2005; 23:1192–9.
283. Androgen deprivation for unfavorable prostate cancer patients treated with an accelerated hypofractionated regime. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1322–31.
284. Vargas C, Martínez A, Galalae R, Demanes J, Harsolia A, Schour L, et al. Highdose radiation employing external beam radiotherapy and high-dose rate brachytherapy with and without neoadjuvant androgen deprivation for prostate cancer patients with intermediate- and high-risk features. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9:245–53.
285. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58:1048–55.
286. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E, et al. Androgen deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival in high-risk prostate cancer managed with brachytherapy and supplemental external beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 34–40.
287. Stone NN, Stock RG. 15-year cause specific and all-cause survival following brachytherapy for prostate cancer: negative impact of long-term hormonal therapy. *J Urol* 2014; 192:754–9.
288. Blanchard, P. Graff-Cailleaud c, A. Bossi et al. Curiethérapie de la prostate : évolutions des indications

- et des techniques ; *Cancer/Radiothérapie* 22 (2018) 352–358, <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.11.012>
289. Meyer E, N. Allouache, C. Loiseau, E. Rapeaudet al. Place de la radiothérapie stéréotaxique pour la prise en charge des cancers de prostate oligométastatique *Progrès en Urologie – FMC* 2020;30: F38–F45 <https://doi.org/10.1016/j.fpurol.2020.01.004>
290. Graff P, Crehange G, Radiothérapie en hypofractionnement extrême appliquée au traitement du cancer localisé de la prostate : résultats, limites et perspectives, *Cancer Radiother*, <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.06.028>
291. Lapiere I et al. Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne : quelle machine pour quelle indication ? *Stéréotaxie prostatique / Cancer/Radiothérapie* 23 (2019) 651–657 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.06.009>
292. Sargos P, Créhange G, Hennequin C, Latorzeff I, de Crevoisier R, Roubaud G, et al. Radiothérapie du cancer de la prostate localisée chez le sujet âgé : l'hypofractionnement modéré est-il le traitement de référence ? *Cancer Radiother* 2018;22(6–7):631–4.
293. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5969 patients in seven international institutional datasets: alpha/beta= 1.4 (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1): e17–24.
294. Cosset J-M, Chargari C, Créhange G. Quel rapport alpha/bêta pour le cancer prostatique en 2019 ? *Cancer Radiother* 2019;23(4):342–5.
295. Collins CD, Lloyd-Davies RW, Swan AV. Radical external beam radiotherapy for localised carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique. *Clin Oncol* 1991; 3(3):127–32.
296. Magli A, Farneti A, Faiella A, Ferriero M, Landoni V, Giannarelli D, et al. Toxicity at 1 year after stereotactic body radiation therapy in 3 fractions for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.027>.
297. Greco C, Pares O, Pimentel N, Louro V, Santiago I, Vieira S, et al. Safety and efficacy of virtual prostatectomy with single-dose radiotherapy in patients with intermediate-risk prostate cancer: results from the PROSINT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*.2021;7:700–8,<http://dx.Doi.org /10.1001 /jama oncol .2021.0039>.
298. Royce TJ, Mavroidis P, Wang K, Falchook AD, Sheets NC, Fuller DB, et al. Tumor control probability modeling and systematic review of the literature of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2021;110:227–36,<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.202008.014>.
299. Jackson WC et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 15; 104(4):778-789. Doi: 10. 1016 /j.ijrob
300. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2:188006
301. Lazarev S, Thompson MR, Stone NN, Stock RG. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up. *BJU Int* 2018;121:781–90, <http://dx.doi.org/ 10.1111/bju. 14122>
302. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RTPC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394:385–95, [http://dx.doi.org/ 10.1016/ S0140-6736\(19\)31131-6](http://dx.doi.org/ 10.1016/ S0140-6736(19)31131-6).
303. Gogineni E, Rana Z, Soberman D, Sidiqi B, D'Andrea V, Lee L, et al. Biochemical control and toxicity outcomes of stereotactic body radiation therapy versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021; 109:1232–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.003>.
304. Hannan R, Tumati V, Xie X-J, Cho LC, Kavanagh BD, Brindle J, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer* 2016; 59:142–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016 .02.014>.
305. D'Agostino G, Franzese C, De Rose F, Franceschini D, Comito T, Villa E, et al. High-quality Linac-based stereotactic body radiation therapy with flattening filter prostate cancer. A mono-institutional experience with 90 patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28:e173–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2016.06.013>.
306. Rucinska M, Kieszkowska-Grudny A, Nawrocki S. SHARP hypofractionated stereotactic radiotherapy is well tolerated in prostate cancer: toxicity and quality of life assessment. *StrahlentherOnkol*2016;192:449–57, <doi.org/10.1007/s00066-016-0971-2>.
307. Katz A, Formenti SC, Kang J. Predicting biochemical disease-free survival after prostate stereotactic body radiotherapy: risk-stratification and patterns of failure. *Front Oncol* 2016;6:168, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2016.00168>.
308. Dixit A, Tang C, Bydder S, Kedda M-A, Vosikova E, Bharat C, et al. First Australian experience of treating localised prostate cancer patients with CyberKnife stereotactic radiotherapy: early PSA response, acute toxicity and quality of life. *J Med Radiat* 2017;64:180–7, <doi.org/10.1002/jmrs.205>.
309. Miszczyk L, Namysł Kaletka A, Napieralska A, Wozniak ´ G, Stapór ´ Fudzinska ´ M, Głowacki G, et al. Cyberknife radioablation of prostate cancer – preliminary results for 400 patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18:1007–13, <http://dx.doi.org/10.22034/APJCP. 2017.18.4.1007>.
310. Koskela K, Palmgren J-E, Heikkilä J, Virsunen H, Sailas L, Auvinen P, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer - first Nordic clinical experience. *Acta Oncol* 2017;56:978–83, <http://dx.doi.org/ 10.1080/0284186X. 2017.1288923>.
311. Jackson WC, Dess RT, Litzenberg DW, Li P, Schipper M, Rosenthal SA, et al. A multi-institutional phase 2 trial of prostate stereotactic body radiation therapy (SBRT) using continuous real-time evaluation of prostate motion with patient-reported quality of life.

- Pract Radiat Oncol 2018;8:40–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2017.08.004>.
312. Alayed Y, Cheung P, Pang G, Mamedov A, D'Alimonte L, Deabreu A, et al. Dose escalation for prostate stereotactic ablative radiotherapy (SABR): late outcomes from two prospective clinical trials. *Radiother Oncol* 2018; 127:213–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.005>.
  313. Meier RM, Bloch DA, Cotrutz C, Beckman AC, Henning GT, Woodhouse SA, et al. Multicenter trial of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: survival and toxicity endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102:296–303, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.040>.
  314. Van Dams R, Jiang NY, Fuller DB, Loblaw A, Jiang T, Katz AJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for high-risk localized carcinoma of the prostate (SHARP) Consortium: analysis of 344 prospectively treated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.job.2021.01.016>.
  315. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Vort H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensitymodulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1531–43, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045\(19\)30569-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045(19)30569-8).
  316. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, Beckman L, Tavelin B, Norman D, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:235–45, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045\(20\)30581-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045(20)30581-7).
  317. Milecki P et al. Radiothérapie ultra-hypofractionnée versus radiothérapie fractionnée conventionnelle, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020, volume 108 numéro 3, S62-63doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.2195.
  318. Kerkmeijer LGW, Groen VH, Pos FJ, Haustermans K, Monninkhof EM, Smeenk RJ, et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy, for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:787–96, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.02873>
  319. Draulans C, van der Heide UA, Haustermans K, Pos FJ, van der Voort van Zyp J, De Boer H, et al. Primary endpoint analysis of the multicentre, phase II hypoFLAME trial, for intermediate and high-risk prostate cancer. *Radiother Oncol* 2020;147:92–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.015>
  320. Ung M, Bossi A, Abbassi L, Vautier J, Anthonipillai V, Chev e M, et al. Dosimetric impact of hydrogel spacer use for stereotactic body radiotherapy of localised prostate cancer. *Cancer Radiother* 2021 ;25:237–41, <doi.org/10.1016/j.canrad.2020.09.004>.
  321. Hamstra et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Apr 1;97(5):976-985. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.024.
  322. Schröder c et al. Re-irradiation to the prostate using stereotactic body radiotherapy (SBRT) after initial definitive radiotherapy-A systematic review and Meta-Analysis of recent trials. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 48 (2024) 100806:<https://doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100806>
  323. Xavier R ebillard, Luc Cormier, Jean Luc Moreau. Comment mesurer de l'impact sur la qualité de vie d'un traitement du cancer localisé de la prostate. *Progrès en Urologie* (2006), 16, 749-767
  324. Kleinclauss.F, A. Thiery-Vuillemin et al. Prise en charge du cancer de la prostate oligo-métastatique. *Progrès en urologie* (2019) 29, S20-S34.
  325. Le Roy T, et al, Place de la radiothérapie de la tumeur primitive et/ou des métastases du cancer de la prostate oligométastatique, *Cancer Radiother*, <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.07.001>
  326. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2018; 392: 2353–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3).
  327. Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Prostate Cancer – Full Text View *ClinicalTrials.gov* n.d.<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02206334> March 23, 2019).
  328. Boev e LMS, Hulshof MCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *European Urology* 2019; 75:410–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.008>.
  329. Burdett S, Boev e LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Ryzewska LH, Vale CL, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2019; 76:115–24. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>.
  330. Leyh-Bannurah S-R, Gazdovich S, Bud aus L, Zaffuto E, Briganti A, Abdollah F, et al. Local Therapy Improves Survival in Metastatic Prostate Cancer. *European Urology* 2017; 72:118–24. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.020>.
  331. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Bandini M, Rigatti P, Montorsi F, et al. Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *European Urology* 2017;72:289–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.040>.
  332. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed Therapy of Regional and Distant Recurrences After Curative Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *European Urology* 2015;67:852–63. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.004>.
  333. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective,

- Randomized, Multicenter Phase II Trial. *JCO* 2018; 36:446–53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4853>.
334. Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, Krönig M, Drendel V, Stegmaier P, et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol* 2015;191:310–20. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0763-5>.
335. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al., STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 76:115–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003> [Epub 2019 Feb 28].
336. Ali A, Hoyle A, Haran ÁM, Brawley CD, Cook A, Amos C, et al. Association of bone metastatic burden with survival benefit from prostate radiotherapy in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:555–63. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020>.
337. Bossi, A.; Foulon, S.; Maldonado, X.; Sargos, P.; McDermott, S.R.; Flechon, A.; Tombal, F.B.; Supiot, S.; Berthold, R.D.; Ronchin, P.; et al. Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2 × 2 design. *J. Clin. Oncol.* 2023. 41 (Suppl. 17).
338. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2018.
339. Battaglia A, Devos G, Decaestecker K, et al. Metastectomy for visceral and skeletal oligorecurrent prostate cancer. *World J Urol* 2019.
340. Muacevic A, Kufeld M, Rist C, et al. Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2013; 31:455–60.
341. Schick U, Jorcano S, Nouet P, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer *Acta Oncol* 2013 ;52:1622-8.
342. Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients with Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring Androgen Deprivation Therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:27-32.
343. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naïve Recurrence: A Multiinstitutional Analysis. *Eur Urol* 2016; 69:9-12.
344. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:2830–8.
345. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:446–53.
346. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for Oligo metastatic prostate cancer: the ORIOLE phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6:650–9.
347. Foray N. Claudius Regaud (1870–1940) : relecture des archives d'un pionnier de la radiobiologie et de la radiothérapie. *Cancer Radiother* 2012;16:315–21
348. Antoni DN, Burckel H, Josset É, Noël G, Mornex F. Radiobiologie des doses ablatives en radiothérapie stéréotaxique : mise au point. *Cancer Radiother* 2014;18:264-9
349. Supiot S, Paris F. Radiobiologie appliquée à l'endothermium. *Cancer Radiother* 2012; 16:11–5.
350. Brown JM, Koong AC.: High-dose, single-fraction radiotherapy, exploiting a new biology? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:324–5.
351. Cosset JM, Mornex F, Eschwège F. Hypofractionnement en radiothérapie : l'éternel retour. *Cancer Radiother* 2013;17:355–62
352. Bodgi L et al. L'énigme de l'interprétation biologique du modèle linéaire-quadratique enfin résolue ? *Cancer/Radio thérapie* Volume 20, Issue 4, June 2016, Pages 314-321 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.02.014>
353. 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
354. Cosset J-M, Chargari C, Créhange G. [Which alpha/beta ratio for prostate cancer in 2019?]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* Juill 2019;23(4):342 5.
355. Calculateur d'équivalence de dose, modele linéaire quadratique, <https://www.sfjro.fr>
356. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol.* 2005;44:265-76.
357. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta = 1.4$  (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82: e17-24.
358. Williams SG, Taylor JM, Liu N, Tra Y, Duchesne GM, Kestin LL, et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68:24-33.
359. Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19:289-301.
360. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:1093-104.
361. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 2015;163 (4): 1011 25.
362. Scott JG, Berglund A, Schell MJ, Mihaylov I, Fulp WJ, Yue B, et al. A genome-based model for adjusting

- radiotherapy dose (GARD): a retrospective, cohort-based study. *Lancet Oncol*. Févr 2017; 18(2):202-11.
363. Lacornerie T, Marchesi V, Reynaert N. Contrôle de qualité de la chaîne de préparation et de radiothérapie stéréotaxique extracrânienne. Incertitudes et marges. *Cancer Radiother* 2014;18:258-63.
364. De Crevoisier R, Bayar MA, Pommier P, Muracciole X, Pene F, Dudouet P, et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2018;102:1420-9
365. De Crevoisier R, Castelli J, Guerif S, Pommier P, Crehange G, Chauvet B, et al. [Prostate cancer: what treatment techniques for which tumors? Ethical and methodological issues]. *Cancer Radiother*. 2014;18:369-78.
366. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:1271-8.
367. Zimmermann M, Taussky D, Menkarios C, Vigneault E, Beauchemin MC, Bahary JP, et al. Prospective Phase II Trial of Once-weekly Hypofractionated Radiation Therapy for Low-risk Adenocarcinoma of the Prostate: Late Toxicities and Outcomes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28:386-92.
368. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34:2325-32.
369. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:274-83.
370. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowic M, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):6132-8.
371. Yeoh E, Holloway R, Fraser R, Botten J, Di Matteo BA, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomize trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006; 66(4):1072-83.
372. Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, Haverkamp U, Popov S, Prott FJ, et al. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional external-beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity trahlenther *Onkol* 2009; 185:715-21.
373. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2010; 78(1):11-8.
374. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari MG, Sanguineti G, et al. Hypofractionation in High-Risk Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2017.
375. Pollack A, Walker G, Buyyounouski M, Horwitz E, Price R, Feigenberg S, et al. Five year results of a randomized external beam radiotherapy Hypofractionation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81: S1.
376. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(31):3860-8.
377. Hoffman K, Voong KR, Levy LB, Pugh TJ, Munsell MF, Choi S, et al. Randomized trial of hypofractionated dose-escalated IMRT vs conventionally fractionated IMRT for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2016; 96 2S: S32.
378. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ, Voong KR, Levy LB, Choi S, et al. Patient-reported Urinary, Bowel, and Sexual Function After Hypofractionated Intensity-modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From a Randomized Trial. *Am J Clin Oncol* 2016
379. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1061-9
380. Benjamin LC, Tree AC, Dearnaley DP. The Role of Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 2017;(4):30,doi.org/ 10.1007 /s11912-017-0584-7
381. Gillett J, Ientile C, Hiscock J, Plank A, Martin JM. Complementary and alternative medicine use in radiotherapy: what are patients using? *J Altern Complement Med*. 2012; 18:1014-20.
382. Lieng H, Pintilie M, Bayley A, Berlin A, Bristow R, Chung P, et al. Long-term outcomes of a phase II trial of moderate hypofractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2017; 122:93-8.
383. McDonald AM, Baker CB, Shekar K, Popple RA, Clark GM, Yang ES, et al. Reduced radiation tolerance of penile structures associated with dose-escalated hypofractionated prostate radiotherapy. *Urology*. 2014; 84:1383-7.
384. Wu R, Woodford H, Capp A, Hunter P, Cowin G, Tai KH, et al A prospective study of nomogram-based adaptation of prostate radiotherapy target volumes. *Radiat Oncol*. 2015; 10:243.
385. Datta et al. Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized or Locally Advanced prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Along with Therapeutic Implications, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*,Vol.99,No.3, pp.573e589, 2017,doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.021
386. Yu JB. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: Further evidence to tip the scales. *J Clin Oncol* 2017;35:1867-1869.
387. Bekelman JE, Lee WR. Six questions to ask before we shorten radiation treatments for intact prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:718-721.

388. G. Francolini et al. Toxicity after Moderately hypofractionated versus conventionally fractionated prostate radiotherapy: A systematic review and Meta-Analysis of the current literature. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 165 (2021) 103432.doi.org/10.1016/j.critrevonc. 2021. 103432.
389. F. Sinzabakira et al. Acute and Late toxicity patterns of moderate hypo-fractionated radiotherapy for prostate cancer: A systematic review and Meta-Analysis Clinical and Translational Radiation Oncology 40 (2023) 100612.doi.org/ 10.1016/ j.ctro. 2023.100612.
390. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, Pisansky TM, Finelli A, Feifer A, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an AUA/ASTRO/SUO Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; JCO1800606
391. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO and AUA Evidence-Based Guideline. *J Urol*. 2019; 201:528-34.
392. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018; 8:354- 60.
393. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17:479-505.
394. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, Bosch W, Bruner DW, Bahary JP, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4: e180039.
395. Pinitpatcharalert A, Happersett L, Kollmeier M, McBride S, Gorovets D, Tyagi N, et al. Early Tolerance Outcomes of Stereotactic Hypofractionated Accelerated Radiation Therapy Concomitant with Pelvic Node Irradiation in High-risk Prostate Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4:337-44.
396. Kaidar-Person O, Roach M, 3 rd, Crehan G. Whole-pelvic nodal radiation therapy in the context of hypofractionation for high-risk prostate cancer patients: a step forward. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 86:600-5.
397. Shaikh T, Li T, Handorf EA, Johnson ME, Wang LS, Hallman MA, et al. Long-Term Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Randomized Prospective Trial of Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97:722-31
398. Niazi T, Nabid, A., Bettahar, R., Vincent, L.S., Martin, A.G., Jolicoeur, M., Yassa, M., Barkati, M., Igidbashian, L., Bahoric, B., Archambault, R., Villeneuve, H., Tsui, J.M. Hypofractionated, dose escalation radiotherapy for high-risk prostate cancer: The primary endpoint of a group phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*; 2018.p. suppl.123.
399. Faria S, Ruo R, Cury F, Duclos M, Souhami L. Acute and late toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated pelvic radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7:264-9.
400. Bauman G, Ferguson M, Lock M, Chen J, Ahmad B, Venkatesan VM, et al. A Phase ½ Trial of Brief Androgen Suppression and Stereotactic Radiation Therapy (FASTR) for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:856-62.
401. Musunuru HB, D'Alimonte L, Davidson M, Ho L, Cheung P, Vesprini D, et al. Phase 1-2 Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy Including Regional Lymph Node Irradiation in Patients With High-Risk Prostate Cancer (SATURN): Early Toxicity and Quality of Life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102:1438-47.
402. Morton G, Loblaw A, Cheung P, Szumacher E, Chahal M, Danjoux C, et al. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? *Radiation Oncol*. 2011;100:463-7.
403. Morton GC, Loblaw DA, Sankrecha R, Deabreu A, Zhang L, Mamedov A, et al. Singlefraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate-risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77: 811-7.
404. Anwar M, Weinberg V, Seymour Z, Hsu IJ, Roach M, 3 rd, Gottschalk AR. Outcomes of hypofractionated stereotactic body radiotherapy boost for intermediate and high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2016 ; 11:8.
405. Alayed Y, Loblaw A, Chu W, Al-Hanaqta M, Chiang A, Jain S, et al. Stereotactic Body Radiotherapy Boost for Intermediate Risk Prostate Cancer: A Phase 1 Dose Escalation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019.
406. Lewis SL, Patel P, Song H, Freedland SJ, Bynum S, Oh D, et al. Image Guided Hypofractionated Post prostatectomy Intensity Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94:605-11.23
407. Cozzarini C, Fiorino C, Deantoni C, Briganti A, Fodor A, La Macchia M, et al. Higher than-expected severe (Grade 3-4) late urinary toxicity after postprostatectomy hypofractionated radiotherapy: a single-institution analysis of 1176 patients. *Eur Urol*. 2014;66:1024-30.
408. Cozzarini C, Fiorino C, Di Muzio N, Valdagni R, Salonia A, Alongi F, et al. Hypofractionated adjuvant radiotherapy with helical tomotherapy after radical prostatectomy: planning data and toxicity results of a Phase I-II study. *Radiation Oncol*. 2008;88:26-33.
409. Fersino S, Tebano U, Mazzola R, Giaj-Levra N, Ricchetti F, Di Paola G, et al. Moderate Hypofractionated Post prostatectomy Volumetric Modulated Arc Therapy with Daily Image Guidance (VMAT-IGRT): A Mono-institutional Report on Feasibility and Acute Toxicity. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15: e667-e73.
410. Kruser TJ, Jarrard DF, Graf AK, Hedican SP, Paolone DR, Wegenke JD, et al. Early hypofractionated salvage radiotherapy for postprostatectomy biochemical recurrence. *Cancer*. 2011;117:2629-36.

411. Wong GW, Palazzi-Churas KL, Jarrard DF, Paolone DR, Graf AK, Hedican SP, et al. Salvage hypofractionated radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70:449-55.
412. Martell K, Cheung P, Morton G, Chung H, Deabreu A, Zhang L, et al. 5-Year Outcomes of a Prospective Phase I/II Study of Accelerated Hypofractionated Radiotherapy to the Prostate Bed. *Pract Radiat Oncol*. 2019
413. Siepe et al. Postoperative hypofractionated radiation therapy in prostate carcinoma: a systematic review; *Anticancer research* 38:1221-1230(2018)
414. Xavier Rébillard, Luc Cormier, Jean Luc Moreau. Comment mesurer de l'impact sur la qualité de vie d'un traitement du cancer localisé de la prostate. *Progrès en Urologie* (2006), 16, 749-767
415. OMS: the constitution of the world health organization. In: World Health Organization. *Who chron 1947 ; 1 : 29*
416. Murphy BA, et al. Quality of life research in head and neck cancer. *Critical Reviews in Oncology, Hematology*;62:251-67, 2007
417. Patrick D, Erikson P. Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York-Oxford : University Press 1992
418. Whoqol Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (Whoqol). *Qual Lif Res* 1993; 2 : 153-9
419. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85(5): 365-376, doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
420. Bergner, M., Bobbitt, R. A., Pollard, W. E., Martin, D. P., Gilson, B. S. (1976). The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care*, 14(1), 57-67.
421. Hunt, S. M., McKenna, S. P., McEwen, J., Backett, E. M., Williams, J., Papp, E. (1980). A quantitative approach to perceived health status: a validation study. *J Epidemiol Community Health*, 34(4), 281-286.
422. Cella, D., D. Tulsky, and G. Gray, The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: development and validation of the general versi. *J Clin Oncol*, 1993. 11: p. 570-91
423. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM et al. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:714-24.
424. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primer* 2019;5:13.
425. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007;8:1007-17.
426. Walters S. Assessing quality of life in clinical trials: 2nd edition Analysis and Interpretation. Peter Fayers and Ron Hays (eds). Oxford University Press, 2005, pp. 467, ISBN: 0-19-852769-1. *Int J Epidemiol* 2005;34:1447-8.
427. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 1992. 30(6): p. 473-83
428. Ware, J.E., et al., SF-36 Health survey. Manual and interpretation guide. 1993, Boston: The Health Institute, New England Medical Center
429. Siddiqui F, Liu AK, Watkins-Bruner D, Movsas B. Patient-reported outcomes and survivorship in radiation oncology: overcoming the cons. *JClinOncol* 2014;32:2920-7.
430. Bini SA, Shah RF, Bendich I, Patterson JT, Hwang KM, Zaid MB. Machine learning algorithms can use wearable sensor data to accurately predict six-week patient-reported outcome scores following joint replacement in a prospective trial. *J Arthroplasty* 2019;34:2242-7
431. FDA (2019). Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics guidance for industry
432. Shrestha, A., Martin, C., Burton, M., Walters, S., Collins, K., Wyld, L. (2019). Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review *Psychooncology*, 28(7), 1367-1380. doi: 10.1002/pon.5054
433. Bonnetain, F., Borg, C., Adams, R. R., Ajani, J. A., Benson, A., Bleiberg, H., et al. (2017). How health-related quality of life assessment should be used in advanced colorectal cancer clinical trials. *Ann Oncol*, 28(9), 2077-2085. Doi: 10.1093/annonc/mdx191
434. Joly, F., Hilpert, F., Okamoto, A., Stuart, G., Ochiai, K., Friedlander, M. (2017). Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: Recommendations on incorporating patient-reported outcomes in clinical trials in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer*, 78, 133-138. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.019
435. Anota, A. Longitudinal analysis of the health-related quality of life in oncology integrating the occurrence of the response shift effect. *Statistica Applicata*.
436. Anota, A, Boulin, M, Dabakuyo-Yonli, S, Hillon, P, Cercueil, J, Minello, A., et al. An explorative study to assess the association between health-related quality of life and the recommended phase II dose in a phase I trial: idarubicin loaded beads for chemoembolisation of hepatocellular carcinoma. *BMJ Open*, 6(6) doi: 10.1136/bmjopen-2015-010696.
437. Reck, M., Brahmer, J., Bennett, B., Taylor, F., Penrod, J. R., DeRosa, M., et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer*, 102, 23-30. Doi: 10. 1016 /j. ejca .20 18 .05.005
438. Gee, W.F., et al., Subspecialization, recruitment and retirement trends of American urologists. *J Urol*, 1998. 159(2): p. 509-11
439. Rotonda C, Conroy T, Mercier M, Bonnetain F, Uwer L, Miny J, et al. Validation of the French version of the colorectal-specific quality-of-life questionnaires EORTC QLQ-CR38 and FACT-C. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2008; 17:437-45.

440. Fermanian J. Évaluer correctement la validité d'une échelle : les nombreux pièges à éviter. *Rev Épidémiol Santé Publique* 1996 ; 44 : 278-86
441. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *SPINE*. 2000;25 (24) : 3186-3191.
442. Leplège A, Verdier A. Méthodologie de traduction et d'adaptation des mesures de qualité de vie liée à la santé. *Pratiques Psychologiques* 1995 ; 2 : 65-73.
443. Cronbach, L. J. 1951. "Coefficient Alpha and the Internal Structure of Tests" *Psychometrika* 16 (3) 297-334
444. Chwalow, J., Les questionnaires. Elaboration et validation., in *Qualité de vie et évaluation économique en cancérologie.*, Les Editions de l'Ecole Européenne d'Oncologie d'Expression Française. 1996: Paris. p. 49-54
445. Kemmler G, Holzner B, Kopp M, Dünser M, Margreiter R, Greil R, Sperner Unterweger B. Comparison of two quality-of-life instruments for cancer patients : the FACT and the EORTC questionnaire C30. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2932
446. Masurel C, Omorou A : Guide de bon usage des questionnaires de QDV en cancérologie, Chapitre 6 – Version 1.0 du 27 Janvier 2022
447. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989 ;10:407–15.
448. Sully K, Trigg A, Bonner N, Moreno-Koehler A, Trennery C, Shah N, et al. Estimation of minimally important differences and responder definitions for EORTC QLQ-MY20 scores in multiple myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2019; 103:500–9.
449. Beaton DE, Boers M, Wells GA. Many faces of the minimal clinically important difference (MCID): a literature review and directions for future research. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:109–114.
450. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. Brussels: EORTC, 2001. ISBN: 2-9300 64-22-6
451. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res*. 1996; 5(6): 555–567, doi: 10.1007/BF00439229.
452. Tubach.F, Ravaud.P, Baron.G, Falissard.B, Logeart.I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant states in-patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 34-7.
453. Giesinger J, Loth F, Aaronson N, Arraras J, Caocci G, Efficace F, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol*. 2020;118:1-8
454. Osoba D, Aaronson N, Zee B, et al. Modification of the EORTC QLQ -C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res*. 1997; 6(2): 103–108, doi: 10.1023/a:1026429831234.
455. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, et al. A 12-country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*. 2000; 36(14): 1796–1807,
456. Sprangers MA, Cull A, Groenvold M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. EORTC Quality of Life Study Group. *Qual Life Res*. 1998; 7(4): 291–300, doi: 10.1023/a: 1024977728719.
457. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC QoL Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: EORTCancer, Brussels 2001.
458. Borghede, G. and M. Sullivan, Measurement of quality of life in localized prostatic cancer patients treated with radiotherapy. Development of a prostate cancer-specific module supplementing the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res*, 1996. 5(2): p. 212-22
459. Sagnier, P.P., et al., Adaptation and validation in the French language of the International Score of Symptoms of Benign Prostatic Hypertrophy. *Prog Urol*, 1994. 4(4): p. 532-8;539-40
460. Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index. *Cancer : development and validation*. *J Clin Oncol* 1984 ; 5: 472-83
461. Rosen, R.C., S.E. Althof, and F. Giuliano, Research instruments for the diagnosis and treatment of patients with erectile dysfunction. *Urology*, 2006. 68(3 Suppl): p. 6-16
462. Donovan, J.L., et al., The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICSmale questionnaire. *Br J Urol*, 1996. 77(4): p. 554-62
463. Leplège A, Mesbah M, Marquis P. Analyse préliminaire des propriétés psychométriques de la version française d'un questionnaire international de mesure de qualité de vie : le MOS SF-36. *Rev Epidém et Santé Publ* 1995; 43: 371-379
464. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995;273:59–65.
465. Donovan EK, Sienna J, Mitera G, Kumar-Tyagi N, Parpia S, Swaminath A. Single versus multifraction radiotherapy for spinal cord compression: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019;134:55–66.
466. Bonnetain F, Bouché O, Conroy T, Arveux P, Raoul J-L, Giovannini M, et al. Longitudinal quality of life study in patients with metastatic gastric cancer .Analysis modalities and clinical applicability of QoL in randomized phase II trial in a digestive oncology. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:1113–24.
467. Bonnetain F, Bouché O, Michel P, Mariette C, Conroy T, Pezet D, et al. A comparative longitudinal quality of life study using the Spitzer quality of life index in a randomized multicenter phase III trial (FFCD 9102): chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in locally advanced

- squamous resectable thoracic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2006;17:827–34.
468. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs. clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1624–32.
469. Atkinson TM, Li Y, Coffey CW, Sit L, Shaw M, et al. Reliability of adverse symptom event reporting by cli
470. Snyder CF, Blackford AL, Okuyama T, Akechi T, Yamashita H, Toyama T, and al. Using the EORTC-QLQ-C30 in clinical practice for patient management: identifying scores requiring a clinician's attention. *Qual Life Res* 2013;22:2685-91
471. Howell D, Molloy S, Wilkinson K, Green E, Orchard K, Wang K, et al. Patient reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes and implementation factors. *Ann Oncol* 2015; 26:1846-58
472. Caissie A, Brown E, Olson R, Barbera L, Davis C-A, Brundage M, et al. Improving patient outcomes and radiotherapy systems: a panCanadian approach to patient-reported outcome use. *Med Phys* 2018; 45, 841-4.
473. Bottomley A, Reijneveld JC, Koller M, Flechtner H, Tomaszewski KA, Greimel E, et al. Current state of quality of life and patient-reported outcomes
474. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl cancer Inst* 1993; 85: 365–76 research. *Eur J Cancer* 2019;121:55–63
475. Nguyen H, Butow P, Dhillon H, Sundaresan P. A review of the barriers to using Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) in routine cancer care. *J Med Radiat Sci* 2021;68:186–95
476. Rogers S, Barber B. Using PROMs to guide patients and practitioners through the head and neck cancer journey. *Patient Relat Outcome Meas* 2017;8:133–42.
477. Niska JR, Halyard MY, Tan AD, Atherton PJ, Patel SH, Sloan JA. Electronic patient-reported outcomes and toxicities during radiotherapy for head-and neck cancer. *Qual Life Res* 2017;26:1721–31
478. Bibault J-E, Denis F, Guihard S, Clavier J-B, Durdix C, Giraud P, et al. Nouveaux concepts de consultations médicales en oncologie. *Cancer Radiother* 2020 ; 24 :751-4.
479. Moore R, Mao Y, Zhang J, Clarke K. Economic burden of illness in Canada (1993). Ottawa: Health Canada; 1997.
480. Hodgson TA. The state of the art of cost-of-illness estimates. *Adv Health Econ Health Serv Res* 1983; 4:129-64.
481. Berger M, Bingefors K, Hedblom E, Pashos C, Torrance G. (2003). Health Care Cost, Quality, and Outcomes. *ISPOR Book of Terms*. Lawrenceville: ISPOR.
482. Woronoff-Lemsi M, Limat S et Husson M. (2000). Approche pharmaco-économique: évaluation pharmaco médico-économique de stratégies thérapeutiques: éléments de méthodologie. *Dossier* 11(1): 40-51.
483. Telsler H, Fischer B, Leukert K et Vaterlaus S. (2011). Dépenses de santé et frais de maladie. Bâle: Interpharma
484. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York: Oxford university press.
485. Lensberg B, Drummond M, Danchenko N, Despiégl N et François C. (2013). Challenges in measuring and valuing productivity costs, and their relevance in mood disorders. *Clinico Economics and Outcomes Research* 5: 565-73.
486. Zheng Z, Yabroff KR, Guy GP, Jr., Han X, Li C, Banegas MP, et al. (2016). Annual Medical Expenditure and Productivity Loss Among Colorectal, Female Breast, and Prostate Cancer Survivors in the United States. *Journal of the national Cancer Institute* 108(5): 2169-81
487. Taplin SH, Barlow W, Urban N, Mandelson MT, Timlin DJ, Ichikawa L, et al. Stage, age, comorbidity, and direct cost of colon, prostate, and breast cancer care. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:417-26.
488. Amling CL. Biochemical recurrence after localized treatment. *Urol Clin North Am* 2006; 33(2):147-59 [v].
489. Bauvin E, Molinier L, et al. Coût et efficacité des stratégies de prise en charge thérapeutiques du cancer localisé de prostate : étude de faisabilité en population générale. *Prog Urol* 2003;13:618-23.
490. Norderhaug I, Dahl O, et al. Brachytherapy for prostate cancer: A systematic review of clinical and cost-effectiveness. *Eur Urol* 2003; 44:40-6.
491. Brandeis J, Pashos CL, Henning JM, Litwin MS. A nationwide charge comparison of the principal treatments for early-stage prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89(8):1792-9
492. Rosen S. Valuing health risk. *Am Econ Rev* 1981;71:241-5.
493. Johansson P-O. Evaluating health risks: An economic approach. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
494. Jones-Lee MW. The value of changes in the probability of death or injury. *J Pol Economy* 1974;82:835-49.
495. Conley BC. The value of human life in the demand for safety. *Am Econ Rev* 1976;66(1):45-55.
496. Analyse économique des coûts du cancer en France. Sous la direction de Franck Amalric. Institut national du cancer, 2007
497. El-Haouly A; these Cancer de la prostate : Choix de traitement et fardeau économique chez les hommes vivant en région éloignée du Québec, Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue et Université de Sherbrooke
498. Institut canadien d'information sur la santé. Temps d'attente pour une radiothérapie. Consulté le 30 juin 2024.
499. Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al. Proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a National Cancer Intitute early detection research network validation study. *J Urol* 2008;180:539–43.
500. Crawford ED TB, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Moul JW, Jensen JK OT, Persson BE. A phase III extension trial with a 1-arm crossover

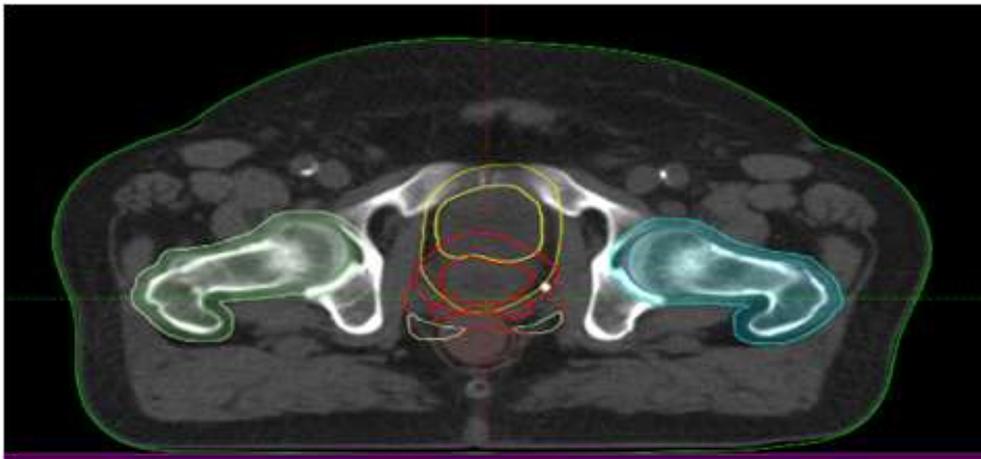
- from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011 ; 186:889-97.
501. Overgaard J, Bartelink H; late effects consensus conference: RTOG/EORTC Radioth-Onco 1995; 35; 1-82.
502. McDonald AM, Jacob R, Dobelbower MC, Kim RY, Fiveash JB. Efficacy and toxicity of conventionally fractionated pelvic radiation with a hypofractionated simultaneous versus conventionally fractionated sequential boost for patients with high-risk prostate cancer. *Acta Oncol* 2013; 52: 1181-1188.
503. De Felice F, Musio D, Caiazzo R, Panebianco V, Raffetto N, Tombolini V. Two different intensity-modulated radiotherapy strategies for patients with high-risk prostate cancer. *Anticancer Res* 2014; 34: 3747-3751.
504. Belkhaïma M: profil épidémiologique Clinique et thérapeutique de cancer de la prostate thèse de médecine 2017
505. Valeri A et al. Epidémiologie du cancer de la prostate familiale : bilan à 4 ans des études françaises, *Progrès en Urologie* (1999), 9, 672-679
506. Faria R, Soares MO, Spackman E, Ahmed HU, Brown LC, Kaplan R, et al. Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS). *Eur Urol* 2018; 73: 23-30.
507. Stabile A, Dell'Oglio P, De Cobelli F, Esposito A, Gandaglia G, Fossati N, et al. Association between Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) Score for the Index Lesion and Multifocal, Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1:29-36.
508. Di Franco. R, Borzillo.V, Ravo.V et al. Rectal/urinary toxicity after hypofractionated vs. conventional radiotherapy in high-risk prostate cancer, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2017; 21: 3563-3575.
509. Mason.M et al. Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy for Prostate Volume Reduction, Lower Urinary Tract Symptom Relief and Quality of Life Improvement in Men with Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Randomised Non-inferiority Trial of Degarelix versus Goserelin plus Bicalutamide / *Clinical Oncology* 25 (2013) 190e196 .http://dx.doi.org/ 10.1016/j.clon.2012.09.010.
510. Hata.S et al. Degarelix as a neoadjuvant hormonal therapy for acute urinary tract toxicity associated with external beam radiotherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: a propensity score matched analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2020, 1-7 doi: 10.1093/jjco/hyaa163.
511. Viani, G.A., da Silva, L.B.G., da Silva, B.B., Crempe, Y.B., Martins, V.S., Ferrari, R.J.R., et al., 2013. Acute toxicity profile in prostate cancer with conventional and hypofractionated treatment. *Radiat. Oncol.* 8, 1-6.
512. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9. [https://doi.org/ 10.1002/14651858.CD011462](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011462). Art. No.: CD011462.
513. Peach MS, Showalter TN, Ohri N. Systematic Review of the Relationship between Acute and Late Gastrointestinal Toxicity after Radiotherapy for Prostate Cancer. *Prostate Cancer*. 2015;2015:624736. Doi: 10.1155/2015/624736.
514. Carvalho TT, Baccaglini W, Claros OR, Chen FK, Kayano PP, Lemos GC, et al. Genitourinary and gastrointestinal toxicity among patients with localized prostate cancer treated with conventional versus moderately hypofractionated radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2018; 57:1003-10. [https://doi.org/ 10.1080/ 0284186X.2018.1478126](https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1478126).
515. Botrel TE, Clark O, Pompeo AC, Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, et al. Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid* 2013;8:1-13. [https://doi.org/ 10.2147/CE.S41178](https://doi.org/10.2147/CE.S41178).
516. Baccaglini W, de Carvalho IT, Glina FPA, Pazeto CL, Marantes A, Nascimento M, et al. Radiotherapy-related toxicity for localized prostate cancer: meta-analysis comparing conventional or moderately hypofractionated vs. ultrahypofractionated protocols. *Clin Transl Oncol* 2022;24(7):1425-39. [https://doi.org/ 10.1007/s12094-022-02790-2](https://doi.org/10.1007/s12094-022-02790-2).
517. Yin Z, You J, Wang Y, Zhao J, Jiang S, Zhang X, et al. Moderate hypofractionated radiotherapy vs conventional fractionated radiotherapy in localized prostate cancer: a systemic review and meta-analysis from Phase III randomized trials. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 1259-68. [https://doi.org/10.2147/ OTT. S 18 10 67](https://doi.org/10.2147/OTT.S181067)
518. Céline et al. PSA nadir within 1 year of radiotherapy combined with hormone therapy predicts cancer-specific mortality and biochemical recurrence-free survival in prostate cancer patients, *BMC Urology* (2022) 22:182.
519. Ravi et al. Prognostic Impact of PSA Nadir (N)  $\geq 0.1$  ng/mL Within 6 Months after Completion of Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: An Individual Patient-Data Analysis of Randomized Trials from the ICE CaP Collaborative, the 2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, Fri, June 2 – Tues, June 6, 2023.
520. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2008;88(1):1-9
521. Guo W, Sun YC, Bi JQ, He XY, Xiao L. Hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with intermediate- to high-risk localized prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2019; 19:1063. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6285-x>.
522. Vinai 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* 2009;74: 1405-1418.

523. Sun L, Zhu S, Zhao Y, et al. Who benefits from hypofractionated radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Evidence from meta-analysis. *Tumor Biol* 2014;35: 9911-9918.
524. Cao L, Yang YJ, Li ZW, et al. Moderate hypofractionated radiotherapy is more effective and safe for localized prostate cancer patients: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8: 2647-2658.
525. Van Andel, G., Bottèle, A., Fosså, S. D., Efficace, F., Cens, C., Guerif, S., et al. (2008). An international Field study of the EORTC QLQ-PR25: A questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *European Journal of Cancer*, 44, 2418–2424.
526. Isidora King Mandel et al. Prostate cancer patients treated with definitive hypofractionated pelvic radiation therapy, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2023, vol. 28, no. 3 pages: 316–321 DOI: 10.5603/RPOR. a2023.0043.
527. Norzaher I et al Consistency Study of EORTC QLQ-C30 and QLQ-PR25 Questionnaires for Quality of Life Assessment among Prostate Cancer Patients in a University Hospital, Kuala Lumpur, Malaysia, *International Journal of Public Health Research Vol 10 No 1 20*, pp (1158-1165)
528. Arraras JI, Villafranca E, de la Dega FA, et al. (2009) The EORTC quality of life questionnaire for patient with prostate cancer: EORTC QLQ-PR25. Validation study for Spanish patients. *Clin Trans Oncol* 11:160-4.
529. W.C Chie, C.C Yu, H.J Yu. (2010). Reliability and Validity of the Taiwan Chinese Version of the EORTC QLQ-PR25 in Assessing Quality of Life of Prostate Cancer Patients. *Urol Sci* 21(3):118-125.
530. Scott N, Fayers P, Aaronson N, Bottomley A, De Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values This manual presents reference data for the QLQ-C30 based upon data provided by EORTC Quality of Life Group Members and other users of the QLQ-C30 Sprangers on behalf of the EORTC Quality of Life Group EORTC Quality of Life Group [Internet]. 2008. Available from: [tps://www.eortc.org/app/uploads/sites /2/2018 /02/ reference\\_values\\_manual 2008.pdf](https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual_2008.pdf)
531. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *European Journal of Cancer*. 2019 Jan; 107:153–63. Available from: [https://www.ejancer.com/ article/S0959-8049\(18\)31522-3](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(18)31522-3).
532. Hjälm-Eriksson M, Lennernas B, Ullen A, Johansson H, Hugosson J, Nilsson S, et al. Long-term health-related quality of life after curative treatment for prostate cancer: A regional cross-sectional comparison of two standard treatment modalities. *International Journal of Oncology*. 2014 Oct 29;46(1):381–8.
533. Selli C, Bjartell A, Burgos J, Somerville M, Palacios JM, Benjamin L, et al. Burden of Illness in Prostate Cancer Patients with a Low-to-Moderate Risk of Progression: A One-Year, Pan-European Observational Study. *Prostate Cancer*. 2014; 2014:1–8.
534. Korde JC. Lebensqualität, sexuelle Funktion und Akuttoxizität bei der kombinierten Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. [Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel]; 2019 [cited 2023 May 20].
535. Arraras JI, Villafranca E, Arias de la Vega F, Romero P, Rico M, Vila M, et al. The EORTC Quality of Life Questionnaire for patients with prostate cancer: EORTC QLQ-PR25. Validation study for Spanish patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2009 Mar;11(3):160–4
536. Nguyen PL, Chen RC, Hoffman KE et al. Rectal dose-volume histogram parameters are associated with long-term patient-reported gastrointestinal quality of life after conventional and high-dose radiation for prostate cancer: a sub group analysis of a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 78: 1081–5.
537. Staffurth JN, Haviland JS, Wilkins A, et al. CHHiP Trial Management Group. Impact of Hypofractionated Radiotherapy on Patient-reported Outcomes in Prostate Cancer: Results up to 5 yr in the CHHiP trial (CRUK/06/016). *Eur Urol Oncol*. 2021; 4(6): 980–992, doi: 10.1016/j. euo.2021.07.005, indexed in Pubmed: 34489210.
538. Wortel, RC et al. Moderate Hypofractionation in Intermediate and High-Risk, Localized Prostate Cancer: Health-Related Quality of Life from the Randomized, Phase 3 HYPRO Trial *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*; 103(4):823-833. [https://doi.org/ 10.1016/j.ijrobp.2018.11.020](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.020).
539. Ratti, M et al. Standardising the Assessment of Patient-reported Outcome Measures in Localised Prostate Cancer. A Systematic Review, *Europe an Urology Oncology* 5 (2022)153–163. [https://doi.org/ 10.1016/j. euo.2021.10.004](https://doi.org/10.1016/j. euo.2021.10.004).
540. Omar MI, Roobol MJ, Ribla MJ, et al. Introduction PIONEER: à Project To Harness big data in prostate cancer research. *Nat Rev Urol* 2020;17:351–61. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0324-x>.
541. MacLennan S, Williamson PR, Bekelman H, et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials. *BJU Int* 2017;120: E64–79. <https://doi.org/10.1111/bju.13854>.
542. Zempenyi et al. Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate, *European journal of cancer care* 201-6.
543. Hummel S.R., Stevenson M.D., Simpson E.L. & Staffurth J.N. (2012) A model of the cost-effectiveness of intensitymodulated radiotherapy in comparison with three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Clinical Oncology* 24, e159–e167. <http://dx.doi.org/10.1016/j. clon.2012.09.003>.
544. Yong J.H.E., Beca J., McGowan T., Bremner K.E., Warde P. & Hoch J.S.(2012) Cost-effectiveness of intensitymodulated radiotherapy in prostate cancer. *Clinical Oncology* 24, 521–531.
545. Voong K.R et al. Long-term economic value of hypofractionated prostate radiation: Secondary analysis of a randomized trial, *Advances in Radiation Oncology* (2017) 2, 249–258 [http://dx doi.org /10.1016 /j.adro.2017.07.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.adro.2017.07.010).

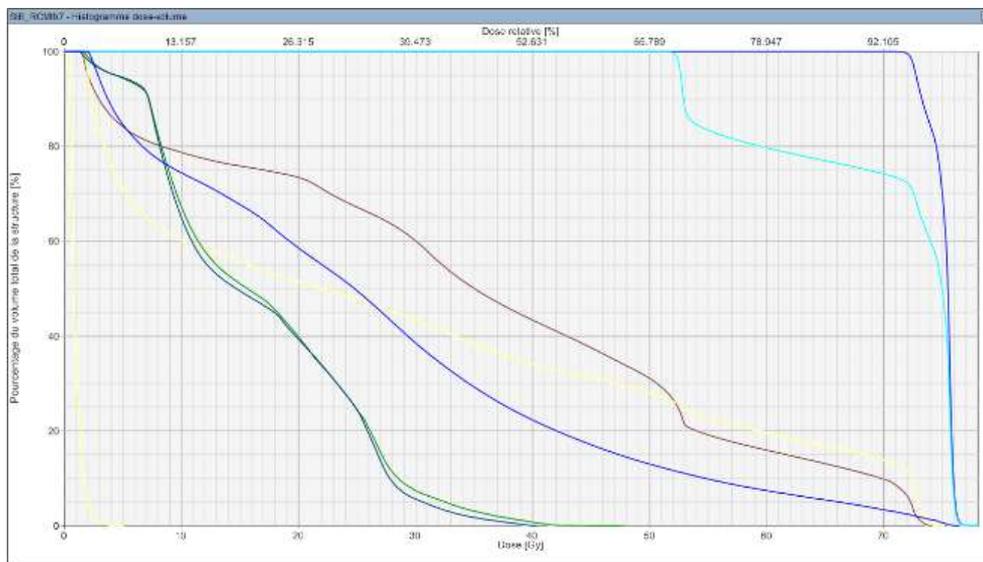
- 546.** Zhou.K, M. Renouf, G. Perrocheau et al. Cost-effectiveness of hypofractionated versus conventional radiotherapy in patients with Intermediate-risk prostate cancer: An ancillaire study of the PROstate fractionated irradiation trial – PROFIT Radiotherapy and Oncology 173 (2022) 306–312 [https://doi.org/ 10.1016/j. radonc . 2022.06.014](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.06.014)
- 547.** Corbin.S et al. Étude rétrospective sur l'intensification des pratiques de radiothérapie hypofractionnée : le virage organisationnel / Cancer/ Radiothérapie 24 (2020) 714–721 [https://doi.org/ 10.1016/j.](https://doi.org/10.1016/j.)

# **ICONOGRAPHIES**

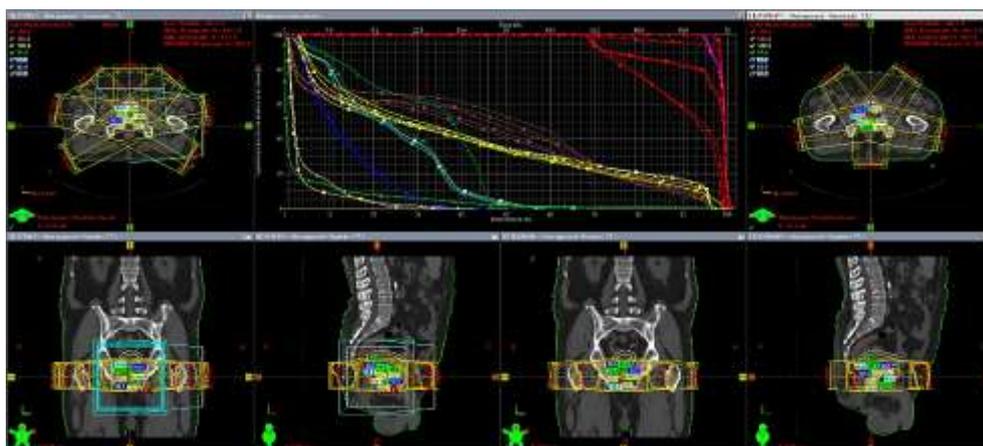
**Patients mis sous radiothérapie normo-fractionnée :**



**Coupe transversale de countourage des volumes cibles.**



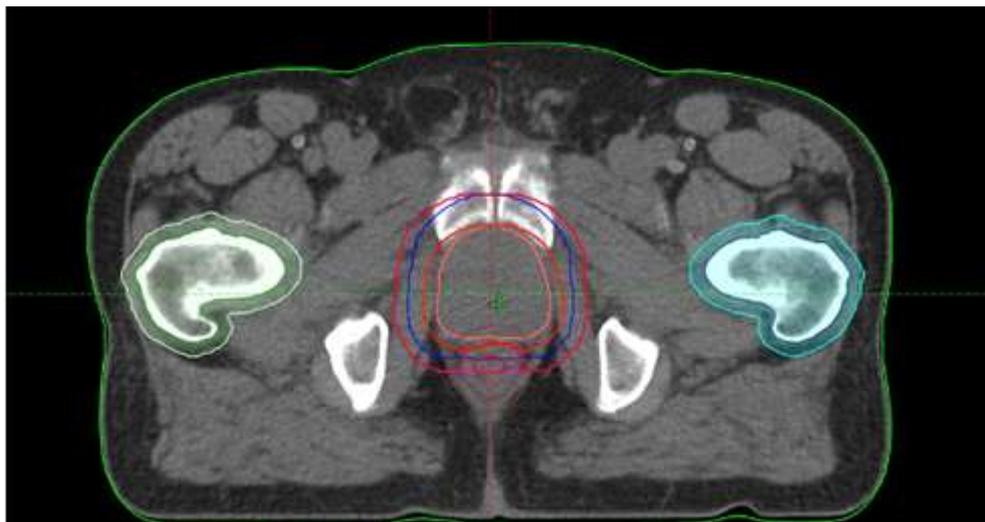
**Image de countourage et histogramme dose –volume.**



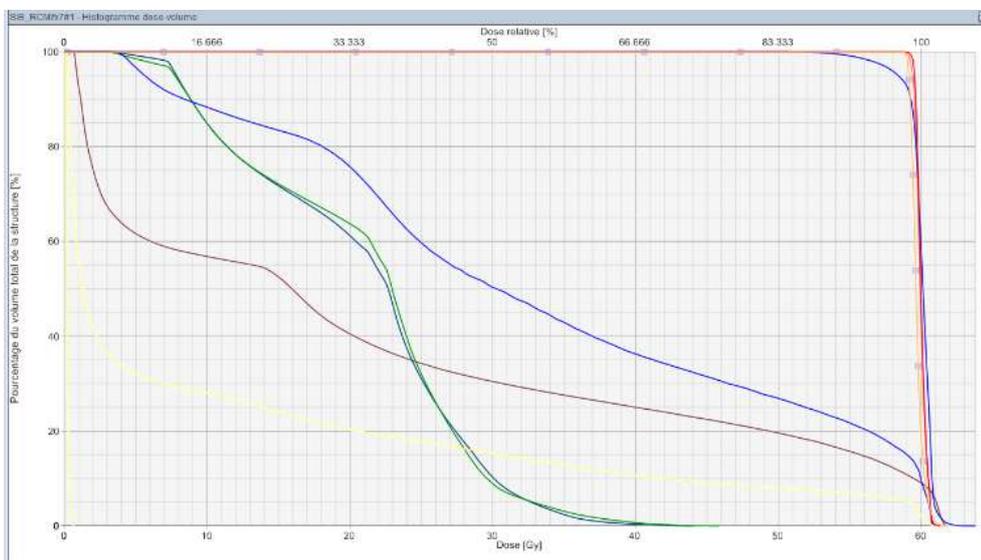
**Évaluation dosimétrique 7 Fx et 5 Fx.**



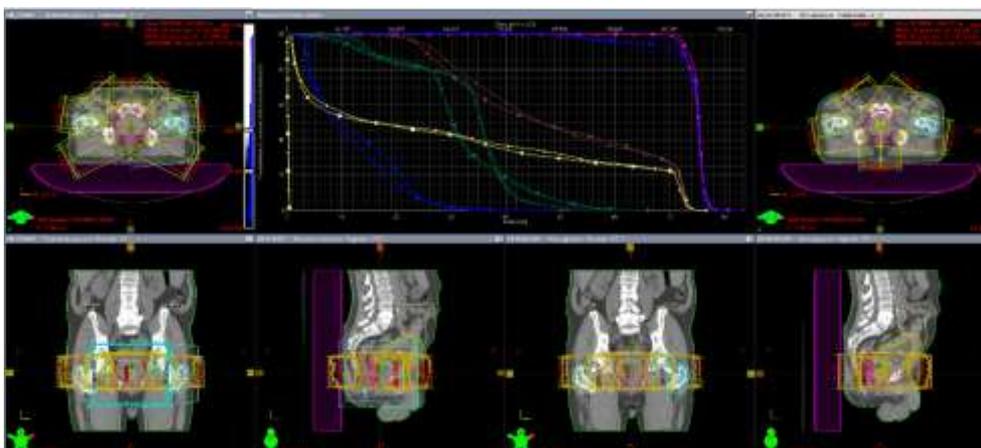
**Patients mis sous radiothérapie hypo-fractionnée :**



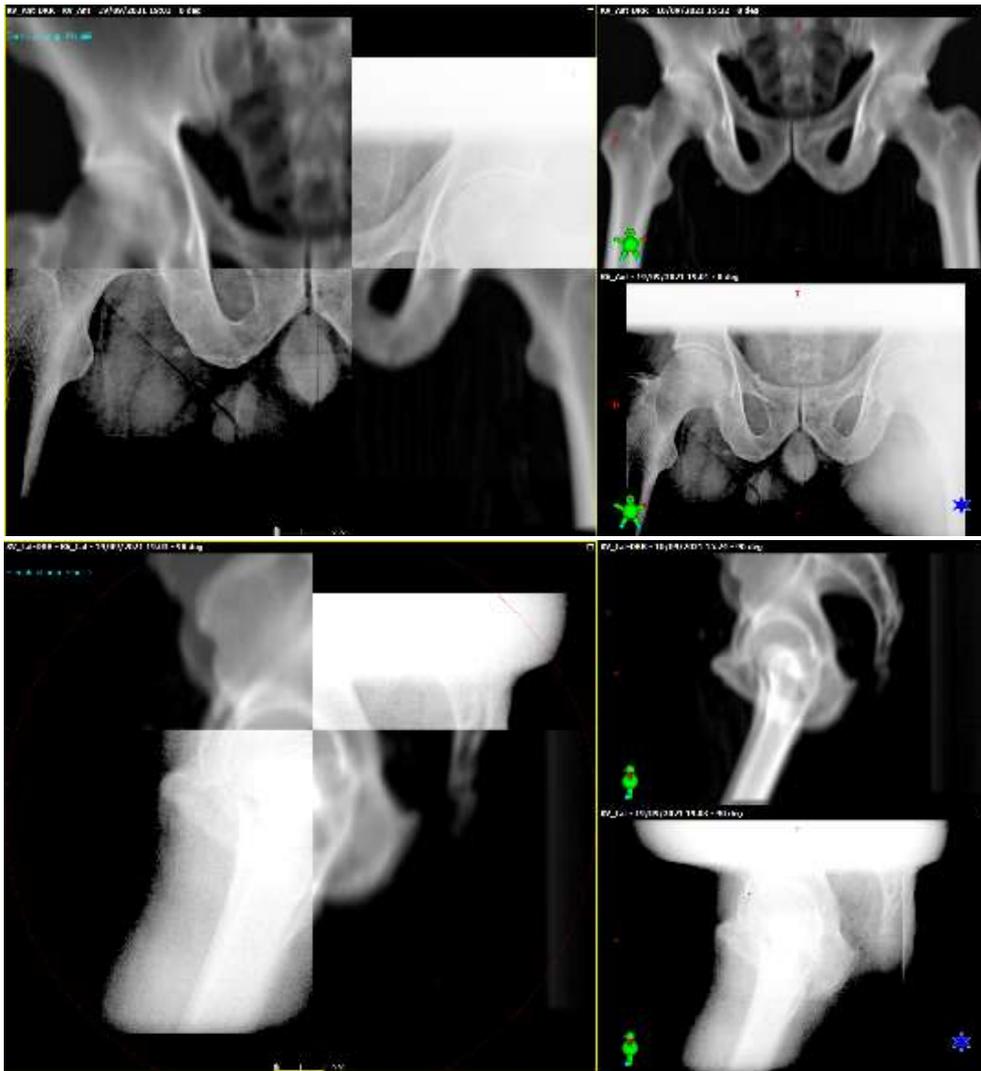
**Coupe transversale de countourage des volumes cibles.**



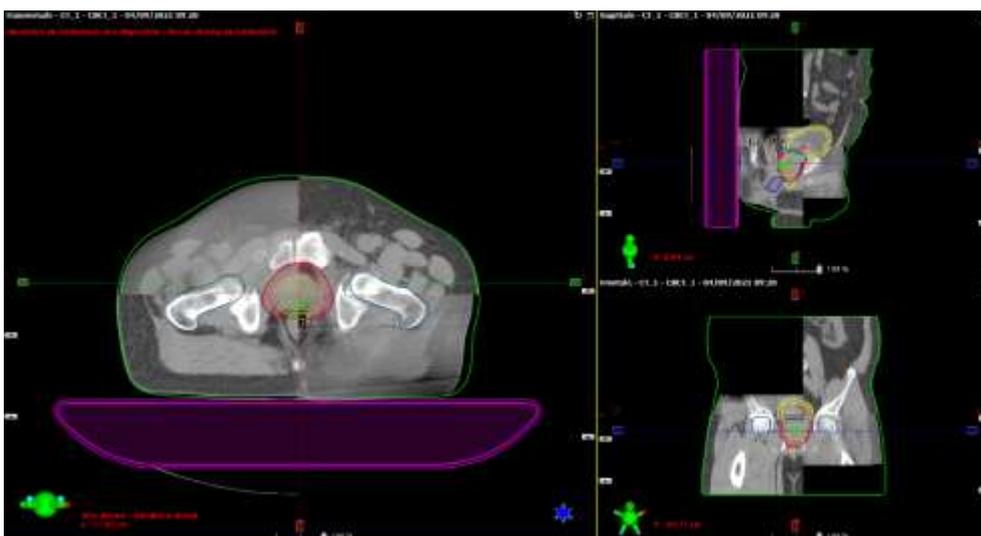
**Image de countourage et histogramme dose –volume.**



**Évaluation dosimétrique 7 Fx et 5 Fx.**



**Images 2D Antérieures et Latérales.**



**CBCT.**

## ANNEXES

N°	Titre de l'annexe	Page
1	Consentements libre et éclairé arabe	203
2	Consentements libre et éclairé français	204
3	Questionnaire de l'enquête.	205
4	Classification TNM	213
5	Groupes pronostique de D'Amico	214
6	Effets secondaires de la radiothérapie	215
7	Complications aiguës et tardives	216
8	Questionnaires EORTC C30 en langue arabe	217
9	Questionnaires EORTC C30 en langue française	219
10	Guide EORTC QLQ-C30 version 3.0	221
11	Questionnaires EORTC PR 25 arabe	222
12	Questionnaires EORTC PR 25 français	224
13	Guide EORTC QLQ-PR25	226
14	Scoring du QLQ-C30	227
15	Scoring EORTC QLQ-PR25	228

# استمارة الموافقة

مكان تجزئة المعتدلة في العلاج الإشعاعي لسرطان البروستاتا

السيد ..... (الاسم واللقب) الساكن ب. (.....)

العنوان) ..... (.....)

الطبيب..... اقترح على المشاركة في دراسة بعنوان

"مكان تجزئة المعتدلة في العلاج الإشعاعي لسرطان البروستاتا. دراسة المقارنة العلاجية، والعشوائية، مزدوجة التعمية، ومستوى . غير الدونية" في علاج الأورام بالإشعاع

الطبيب أعطاني كل المعلومات حول مرضي هذا الذي استشرته ونوعية العلاجات المتاحة

شرح لي بوضوح خطة العلاج، وقال لي أنا حرفي قبول أرفض المشاركة في هذه الدراسة وأوضح شفويا الحالة الراهنة حول طرق العلاج التي

يمكن اقتراحها

وكنت قادرا على طرح جميع الأسئلة الضرورية بما في ذلك جميع العناصر التي سبق ذكرها، من أجل أن يكون هناك فهم

مشاركتي طوعية تماما، حقيقي للمعلومات المنقولة حصلت على إجابات واضحة ومناسبة لي حتى أتمكن من الحكم بنفسني

وأستطيع أن إذا كنت أريد التوقف عن مشاركتي في الدراسة في أي وقت دون بدء الأسباب ودون المساس بنوعية الرعاية المقدمة لي

بعد الحصول على ما يكفي من الوقت للتفكير قبل اتخاذ قرار، بحرية وطوعية وافقت على المشاركة في هذه الدراسة في ظل هذه الظروف

وفي ضوء كل هذه العناصر وأنا أعلم أن طبيبي تحت تصرفي، أستطيع في أي وقت طلب معلومات إضافية تتعلق بصحتي

حرر في..... و..... الاسم الكامل

للمريض..... توقيع المريض

الاسم الكامل للطبيب..... توقيع الطبيب

# Consentement éclairé

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

De Mr..... (Nom, prénom)

Demeurant à..... (Adresse)

Le Docteur ..... m'a proposé de participer à une étude intitulée :

*«Place de l'hypo fractionnement modéré dans la radiothérapie des cancers de la prostate. Essai thérapeutique comparatif, randomisé, en double aveugle, de non infériorité»*,  
au niveau de service d'Oncologie radiothérapie Mokhtari Abedghani CLCC SÉTIF.

Le Docteur .....m'a donné tous les renseignements concernant la maladie pour laquelle j'ai consulté et le traitement qu'elle justifie ; il m'a clairement expliqué le plan de traitement, m'indiquant que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude.

Il m'a fait part oralement, de l'état actuel des connaissances concernant les modalités de traitements qui peuvent être proposées.

J'ai pu poser toutes les questions nécessaires notamment sur l'ensemble des éléments déjà cités, afin d'avoir une compréhension réelle de l'information transmise. J'ai obtenu des réponses claires et adaptées Afin que je puisse me faire mon propre jugement.

Ma participation est totalement volontaire et je peux si je désire interrompre ma participation à l'étude à tout moment sans avoir à en préciser les raisons et sans compromettre la qualité des soins qui me sont dispensés.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, et compte tenu de l'ensemble de ces éléments, j'accepte librement et volontairement de participer à cette étude dans ces conditions.

Je sais que mon médecin traitant reste à ma disposition, je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires relatives à mon état de santé.

Fait à : \_\_\_\_\_ / Le : \_\_\_\_\_ /

Nom en toutes lettres du patient : \_\_\_\_\_ /

Signature du patient : \_\_\_\_\_ /

Nom en toutes lettres du Médecin traitant \_\_\_\_\_ /

Signature du Médecin traitant

**FICHE PROSTATE**

**Groupe :**      **Groupe A**      **Groupe B**

**Date de recrutement :** \_\_\_\_\_ /      **Numéro de dossier :** \_\_\_\_\_ /

**I- IDENTIFICATION DU PATIENT :**

**Nom :** \_\_\_\_\_ /

**Prénom :** \_\_\_\_\_ /

**Date de naissance :** \_\_\_\_\_ /

**Âge :** \_\_\_\_\_ / **ans**

**Téléphone :** \_\_\_\_\_ /

**Adresse :** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ /

**Commune :** \_\_\_\_\_ /

**Wilaya :** \_\_\_\_\_ /

**Milieu de vie :**                      Urbain              Semi-urbain              Rural

**Niveau socio-économique :**      Bas      Moyen              Élevé

**Niveau intellectuel :**              Bas      Moyen              Élevé

**II- ANTECEDENTS :**

**Antécédents personnels :**

Tabagisme :              Oui              Non

Alcool :              Oui              Non

**Antécédents médicaux :**

HTA :              Oui              Non

Diabète :              Oui              Non

Autres :              Oui              Non

Si Oui, Préciser : \_\_\_\_\_ /

**Antécédents génito-urinaire :**

Hypertrophie bénigne de la prostate :              Oui              Non

Résection Trans urétrale de prostate :              Oui              Non

Autres :              Oui              Non

Si Oui, Préciser : \_\_\_\_\_ /

**Antécédents chirurgicaux :**

Chirurgie abdominale :              Oui              Non

Chirurgie proctologique :              Oui              Non

Autres :              Oui              Non

Si Oui, Préciser : \_\_\_\_\_ /

**Antécédents familiaux :**

Cancer de la prostate dans la famille :              Oui              Non

Autres type de cancer dans la famille :              Oui              Non

Si Oui, Préciser : \_\_\_\_\_ /

**III- DIAGNOSTIC :**

**Espérance de vie :** Moins de 10 ans Plus de 10 ans

**Circonstance de découverte :**

Troubles mictionnels :	Oui	Non
Dépistage :	Oui	Non
RTUP :	Oui	Non
Autres :	Oui	Non

Si Oui, Préciser : \_\_\_\_\_/

**Délai de premier signe avant la consultation en mois :**

\_\_\_\_\_/ (semaines) \_\_\_\_\_/ (mois) \_\_\_\_\_/ (années)

**Etat général selon indice de Karnofsky :**

ik90 :	Oui	Non
ik80 :	Oui	Non

**Toucher rectal :**

Normal :	Oui	Non
Induration 1 lobe :	Oui	Non
Induration 2 lobes :	Oui	Non
Prostate dure :	Oui	Non

**Statut mictionnel :**

Normal :	Oui	Non
Dysurie :	Oui	Non
Pollakiurie :	Oui	Non
Incontinence :	Oui	Non
Hématurie :	Oui	Non
Brûlures mictionnelles :	Oui	Non

**Date d'antigène spécifique de la prostate (PSA) :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**Taux du PSA :** \_\_\_\_\_/ ng/ml

**Date de diagnostic anatomo-pathologique :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**Taille minimum des carottes en mm :** \_\_\_\_\_/ mm

**Taille maximum des carottes en mm :** \_\_\_\_\_/ mm

**Taille tumorale en mm :** \_\_\_\_\_/ mm

**Nombres des biopsies positives :** \_\_\_\_\_/

**Nombres totales des carottes prélevées :** \_\_\_\_\_/

**Type histologique :**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Score de Gleason :**

Score 6 :	Oui	Non
Score 7 :	Oui	Non

**Le grade prédominant :**

Grade 3 :	Oui	Non
Grade 4 :	Oui	Non

**Néoplasie intra prostatique :**

Présente : Oui Non  
 Absente : Oui Non  
 Non vue : Oui Non

**Engrainement péri nerveux :** Oui Non

**Franchissement extra prostatique :** Oui Non

**Atteintes des vésicules séminales :** Oui Non

**Score ISUP :**

Score 1 : Oui Non

Score 2 : Oui Non

Score 3 : Oui Non

**Bilan radiologique :** Oui Non

**Volume prostatique en cc :** \_\_\_\_\_/ cc

**Nodule :** Oui Non Plage pas de nodule

**Taille de nodule en mm :** \_\_\_\_\_/ mm

**Nombre de lobes atteints :** 01 lobe 02 lobes Non préciser

**PIRADS score :** Oui Non

Si oui, préciser le score : \_\_\_\_\_/

**Extension extra prostatique :** Oui Non

**Atteintes des vésicules séminales :** Oui Non

**Atteintes ganglionnaires et métastatiques :** Oui Non

**Bilan à distance :** Oui Non

**CLASSIFICATION :** [T : T1c, T2a, T2b, T2c, T3a]

**Groupe pronostique de D'Amico :**

Bas risque Risque intermédiaire Haut risque

**Sous-groupe du groupe « risque intermédiaire » :** Favorable Défavorable

**HORMONOTHERAPIE :** Oui Non

**PSA avant Hormonothérapie :** \_\_\_\_\_/ ng/ml

**Type de HT :**

Analogue LH-RH Oui Non

Blocage complet (BAC) Oui Non

**Date de début de HT :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**PSA après HT et avant Radiothérapie :** \_\_\_\_\_/ ng/ml

**Durée globale de l'hormonothérapie :** 6 mois 18 mois 30 mois

**Effets secondaires :**

Asthénie : Oui Non

Bouffées de chaleur : Oui Non

Impuissance : Oui Non

Troubles de l'humeur : Oui Non

Prise de poids : Oui Non

Autres : Oui Non

Si Oui, Préciser : \_\_\_\_\_/

**RADIOTHERAPIE :** Groupe A Groupe B

**Date de consultation en radiothérapie :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**PSA avant radiothérapie :** \_\_\_\_\_/ ng/ml

**Date de début de radiothérapie :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**Date de fin de radiothérapie :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**Dose prescrite :**                                **74gy**                        **76gy**                        **60gy**

**Fractionnement de la dose :**                        02 Gy par séance                        03 Gy par séance

**Étalement total du traitement :**                        37 séances                        20 séances

**Arrêt du traitement :**                        Oui                        Non

**Nombres des séances ratées :** \_\_\_\_\_/

**Causes de l'arrêt du traitement :**

Maintenance :                        Oui                        Non

Panne :                        Oui                        Non

Jours fériés :                        Oui                        Non

Absence :                        Oui                        Non

Covid 19 :                        Oui                        Non

**DOSIMETRIES :**

**Volumes cibles :**                        Prostate                        Prostate + Vésicules séminale

**Volume tumoral planifié :**

• Ptv1 : \_\_\_\_\_/

• Ptv2 : \_\_\_\_\_/

**Nombres des faisceaux du traitement : 05 faisceaux : [Mettre un (+) dans la case correspondante]**

PTV	V95% : (Gy) (Gp A+B)	V50% : (Gy) (Gp A+B)	V98% : (Gy) (Gp A+B)	V2% : (Gy) (Gp A+B)	dose moyenne : (Gy) (Gp A+B)
PTV 1					
PTV 2					

Organes à Risques	Volume (cc) (Gp A+B)	V74<5% (Gp A)	V70<25% (Gp A)	V60<50% (Gp A)	V46<30% (Gp B)	V37<50% (Gp B)	Dose Max (Gy) (Gp A+B)	Dose Moy (Gy) (Gp A+B)
Paroi rectale								

Organes à Risques	Volume (cc) (Gp A+B)	V74<5% (Gp A)	V70<25% (Gp A)	V60<50% (Gp A)	V60<5% (Gp B)	V48<25% (Gp B)	V41<50% (Gp B)	Dose Max (Gy) (Gp A+B)	Dose Moy (Gy) (Gp A+B)
Paroi vésicale									

## Questionnaire

Organes à Risques	Volume (cc) (Gp A+B)	V55<5% (Gp A)	V43< 5% (Gp B)	Dose Max (Gy) (Gp A+B)	Dose Moy (Gy) (Gp A+B)
Têtes fémorales					
Canal anal					
Intestin grêle					
Bulbe					

**Nombres des faisceaux du traitement : 07 faisceaux : [Mettre un (+) dans la case correspondante]**

PTV	V95% : (Gy) (Gp A+B)	V50% : (Gy) (Gp A+B)	V98% : (Gy) (Gp A+B)	V2% : (Gy) (Gp A+B)	dose moyenne : (Gy) (Gp A+B)
PTV 1					
PTV 2					

Organes à Risques	Volume (cc) (Gp A+B)	V74<5% (Gp A)	V70<25% (Gp A)	V60<50% (Gp A)	V46<30% (Gp B)	V37<50% (Gp B)	Dose Max (Gy) (Gp A+B)	Dose Moy (Gy) (Gp A+B)
Paroi rectale								

Organes à Risques	Volume (cc) (Gp A+B)	V74<5% (Gp A)	V70<25% (Gp A)	V60<50% (Gp A)	V60<5% (Gp B)	V48<25% (Gp B)	V41<50% (Gp B)	Dose Max (Gy) (Gp A+B)	Dose Moy (Gy) (Gp A+B)
Paroi vésicale									

Organes à Risques	Volume (cc) (Gp A+B)	V55<5% (Gp A)	V43< 5% (Gp B)	Dose Max (Gy) (Gp A+B)	Dose Moy (Gy) (Gp A+B)
Têtes fémorales					
Canal anal					
Intestin grêle					
Bulbe					

**SURVEILLANCE HEBDOMADAIRE :**

Groupe A : 07 semaines      Dose \_\_\_\_\_/ Gy

Groupe B : 04 semaines      Dose \_\_\_\_\_/ Gy

Etat général : \_\_\_\_\_/ Ik

**Toxicité aigüe :**

*[Mettre un (+) dans la case correspondante]*

Date Consultation	Stade	Symptômes				
		Pollakiurie	Dysurie	Spasme vésical	Diarrhées	Douleurs rectales ou abdominales
Consultation 1 Date: _____/	G0					
	G1					
	G2					
	G3					
Consultation 2 Date: _____/	G0					
	G1					
	G2					
	G3					
Consultation 3 Date: _____/	G0					
	G1					
	G2					
	G3					
Consultation 4 Date: _____/	G0					
	G1					
	G2					
	G3					
Consultation 5 Date: _____/	G0					
	G1					
	G2					
	G3					
Consultation 6 Date: _____/	G0					
	G1					
	G2					
	G3					

*Mettre un (+) dans la case correspondante]*

Consultation		Hématurie	Rectorragies
Consultation 1	Date _____/		
Consultation 2	Date _____/		
Consultation 3	Date _____/		
Consultation 4	Date _____/		
Consultation 5	Date _____/		
Consultation 6	Date _____/		

*[Mettre un (+) dans la case correspondante]*

Consultation	Consultation 1 Date _____/	Consultation 2 Date _____/	Consultation 3 Date _____/	Consultation 4 Date _____/	Consultation 5 Date _____/	Consultation 6 Date _____/
Hématurie						
Rectorragies						

**Surveillance à la longue durée :**

**Toxicité tardive :**

PSA après RT	PSA 1	PSA 2	PSA 3	PSA 4	PSA5	PSA 6	PSA 7

PSA nadir : \_\_\_\_\_ / ng/ml

Date de PSA nadir : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / (jj/mm/aaaa)

*[Mettre un (+) dans la case correspondante]*

Date Consultation	Stade	Symptôme			
		Pollakiurie	Dysurie et nycturie	Rectites	Douleurs rectales ou abdominales
C1 Date: _____/	G0				
	G1				
	G2				
	G3				
	G4				
C2 Date: _____/	G0				
	G1				
	G2				
	G3				
	G4				
C3 Date: _____/	G0				
	G1				
	G2				
	G3				
	G4				
C4 Date: _____/	G0				
	G1				
	G2				
	G3				
	G4				
C5 Date: _____/	G0				
	G1				
	G2				
	G3				
	G4				
C6 Date: _____/	G0				
	G1				
	G2				
	G3				
	G4				

*[Mettre un (+) dans la case correspondante]*

Consultation		Hématurie	Rectorragies
Consultation 1	Date _____/		
Consultation 2	Date _____/		
Consultation 3	Date _____/		
Consultation 4	Date _____/		
Consultation 5	Date _____/		
Consultation 6	Date _____/		

**Date de la dernière consultation :** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**Etat de malade :**

Vivant :                Oui                Non

Décédé :              Oui                Non

**Si Oui, Préciser la date de décès :** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**Rechute :**                Oui                Non

**Si Oui, Préciser la date de rechute :** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/ (jj/mm/aaaa)

**Type de rechute :**

- Biologique :            Oui                Non
- Locale :                Oui                Non
- Clinique :             Oui                Non
- Ganglionnaire :      Oui                Non
- Métastatique :        Oui                Non

Délai entre la rechute et la Radiothérapie en mois : \_\_\_\_\_/ **mois**

**Second cancer :**            Oui                Non

## Classification TNM du cancer de la prostate 8th édition 2016 [97].

### **T Tumeur primitive :**

- **TX** : Tumeur primitive non évaluée.
- **T0** : Tumeur primitive non retrouvée.
- **T1** : Tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible -en imagerie.
  - T1a : Tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5.
  - T1b : Tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5.
  - T1c : Tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA.
- **T2** : Tumeur limitée à la prostate
  - T2a : Tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins.
  - T2b : Tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes.
  - T2c : Tumeur atteignant les 2 lobes.
- **T3** : Extension au- delà de la capsule.
  - T3a : Extension extra- capsulaire uni- ou bilatérale.
  - T3b : Extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale.
- **T4** : Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne).

### **N Ganglions régionaux :**

- **NX** : Ganglions régionaux non évalués.
- **N0** : Absence de métastase ganglionnaire régionale.
- **N1** : Atteinte ganglionnaire régionale.
- **N1 mi** : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel).

### **Métastases à distance :**

- **MX** : Métastases à distance non évaluées.
- **M0** : Absence de métastase à distance.
- **M1** : Métastases à distance.
  - M1a : Atteinte des ganglions non régionaux.
  - M1b : Atteinte osseuse.
  - M1c : Autres sites avec ou sans atteinte osseuse.

## Classification pathologique (pTNM)\*

- **pT0** : absence de Tumeur identifiée après prostatectomie totale.
- **pT2** : Tumeur limitée à la prostate.
  - pT2a : Tumeur limitée à un demi- lobe ou moins.
  - pT2b : Tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi- lobe, mais pas des 2 lobes.
  - pT2c : Tumeur bilatérale.
- **pT3** : Tumeur dépassant les limites de la prostate
  - pT3a : Extension extra-prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical\*\*.
  - pT3b : Envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatéral.
- **pT4** : Envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anوس ou la paroi pelvienne).

\* pas de classification pT pour le stade T1

\*\* l'atteinte de l'apex et de la pseudo-capsule (sans dépassement) est classée pT2

### **R : Reliquat tumoral postopératoire ou marges d'exérèse chirurgicales.**

- **Rx** : Marges d'exérèse non évaluées.
- **R0** : Marges d'exérèse négatives.
- **R1** : Atteinte microscopique des marges d'exérèse ( focale ou étendue).
- **R2** : Atteinte macroscopique des marges d'exérèse.

### **Classification de D'Amico [94].**

- **Faible risque :**

PSA < à 10 ng/ml, et score de Gleason < à 6, et stade clinique T1c ou T2a.

- **Risque intermédiaire :**

PSA entre 10 et 20 ng/ml, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b.

- **Risque élevé :**

PSA > 20 ng/ml, ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c.

*Une distinction existerait au sein du groupe à risque intermédiaire entre les Tumeurs de score de Gleason 3+4 et les Tumeurs de score de Gleason 4+3 qui appartiendraient plutôt au groupe à haut risque.*

## Effets secondaires.

### La radiothérapie :

- **Précoces : (*Pendant ou au décours de la radiothérapie*)**
  - Troubles rectaux inflammatoires (selles glaireuses et fractionnées avec ténésmes) et anite avec poussée hémorroïdaire) : le plus souvent transitoires, ils peuvent être modérés par un régime sans résidu élargi ou strict et sans irritants (épices). Une prescription d'un antispasmodique, d'un anti sécrétoire, d'un pansement colique ou de mousse rectale à base d'hydrocortisone peut améliorer ces symptômes.
  - Pollakiurie, impériosité mictionnelle, dysurie : elles sont le plus souvent régressives, mais peuvent nécessiter une prise en charge symptomatique.
- **Tardifs :**
  - Rectite ; le plus fréquent : se manifestant par des rectorragies, nécessite des investigations complémentaires pour éliminer une autre cause, traitée par un régime sans résidu, des pansements intestinaux des anti-sécrétoires, si invalidante nécessite une prise en charge spécialisée (électrocoagulation endoscopique).
  - Dysfonction érectile : d'apparition progressive, la dysfonction érectile survient généralement 12 à 18 mois après traitement.
  - Cystite radique : se manifestant par des hématuries, elle peut être sévère. Elle nécessite une endoscopie endovésicale pour éliminer une autre cause et un traitement adapté allant des traitements locaux à l'oxygénothérapie hyperbare ou à l'électrocoagulation endoscopique.
  - Incontinence urinaire.
- **Pendant et au décours de l'hormonothérapie :**

Les effets secondaires sont variables selon les molécules prescrites. On note parmi les plus fréquents\* :

- Diminution de la libido.
- Dysfonction érectile.
- Bouffées de chaleur.
- Prise de poids.
- Anémie.
- Ostéopénie.
- Augmentation du risque cardio-vasculaire.
- Résistance à l'insuline.

\* *Liste indicative et non exhaustive (se référer au résumé des caractéristiques du produit prescrit).*

**Complications aiguës génito-urinaire et gastro-intestinale, selon RTOG/EORTC [504].**

Grade	Gastro-intestinales basses et rectum	Génito-urinaires
0	Absence de changement	Absence de changement
I	Augmentation de la fréquence ou changement d'habitudes intestinales, ne nécessite pas de médicament/inconfort rectal ne nécessitant pas d'analgésiques	Pollakiurie diurne ou nocturnes x deux /prétraitement, dysurie. Urgence mictionnelles ne nécessitant pas de traitement
II	Diarrhées nécessitant des parasympholytiques, mucus sans nécessité de garnitures, douleur rectales ou abdominales nécessitant des antalgiques	Pollakiurie diurne ou nocturne inférieure à une fois par heure, Dysurie, urgence, spasme vésical nécessitant des anesthésiques locaux
III	Diarrhées nécessitant une voie parentérale/mucus important ou rectorragies nécessitant des garnitures /distension abdominale (confirmée à l'ASP)	Pollakiurie nocturne et diurne avec urgence mictionnelles plus d'une fois par heure, douleur ou spasme vésicale nécessitant des antalgiques réguliers /hématurie avec ou cailloutage
IV	Obstruction aiguë ou sub aiguë, fistule ou perforation/saignement gastro-intestinal nécessitant une transfusion /douleur ou ténésme abdominal nécessitant une aspiration ou dérivation digestive	Hématurie nécessitant des transfusions /rétention aiguë vésicale non secondaire à des caillots, ulcération ou nécrose

**Complications tardives gastro-intestinales selon RTOG/EORTC [504].**

Grade	1	2	3	4
Atteinte muqueuse	Faible à modérée	Modérée à importante		
saignement	Rare à intermittent, aucun traitement nécessaire	Intermittent à fréquent, Simple traitement par laser de transfusion	Chirurgies mineures Traitement multiples au laser ; transfusion	Sévère, Chirurgie majeure
douleur	Crampe faible	Crampe intermittent à colique	Occlusion intestinale ou colique	Fibrose généralisée, perforation

Complications tardives génito-urinaire.

Grade	1	2	3a	3b	4
Nycturie	2-3 fois	4-6 fois	> 6 fois		
fréquence	Chaque 2 heures	Chaque heure	Chaque 30 minutes		
Hématurie	microscopique	Intermittente (modérée)	Fréquente (sévère) Chirurgie mineure, coagulation		Cystite sévère hémorragique
Dysurie	Faible	modérée	sévère	Sténose, résection ou dilatation	
Télangiectasie	Rare	modérée	sévère		



				خلال الأسبوع الماضي:
كثيرًا جدًا	بما فيه الكفاية	قليلاً	إطلاقاً	
4	3	2	1	17. هل كان لديك إسهال؟
4	3	2	1	18. هل كنت متعباً؟
4	3	2	1	19. هل عانيت من ألم أثر سلبياً على نشاطاتك اليومية؟
4	3	2	1	20. هل كان لديك صعوبة بالتركيز في بعض الأمور مثل قراءة الجريدة أو مشاهدة التلفاز؟
4	3	2	1	21. هل شعرت بالتوتر؟
4	3	2	1	22. هل شعرت بالقلق؟
4	3	2	1	23. هل شعرت بالإنز عاج؟
4	3	2	1	24. هل شعرت بإكتئاب؟
4	3	2	1	25. هل كانت لديك صعوبة بتذكر الأشياء؟
4	3	2	1	26. هل حالتك الجنسية أو علاجك الطبي أثر سلبياً على حياتك <u>العائلية</u> ؟
4	3	2	1	27. هل حالتك الجنسية أو علاجك الطبي أثر سلبياً على حياتك <u>الاجتماعية</u> ؟
4	3	2	1	28. هل حالتك الجنسية أو علاجك الطبي أدبا إلى مشاكل مالية؟

في الأسئلة التالية الرجاء الإشارة بدائرة حول الأرقام بين 1 - 7 الاكثر ملائمة لك

29. كيف تُقيّم صحتك عموماً خلال الأسبوع الماضي؟

1	2	3	4	5	6	7
سيء جداً						ممتاز

30. كيف تُقيّم جودة حياتك عموماً/ مستوى حياتك عموماً خلال الأسبوع الماضي؟

1	2	3	4	5	6	7
سيء جداً						ممتاز

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

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

Vos initiales : .....

Date de naissance : .....

La date d'aujourd'hui : .....

<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
<b>Au cours de la semaine passée</b>	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4



### **EORTC QLQ-C30 version 3.0**

Le questionnaire EORTC QLQ-C30 version 3.0 est un outil pour examiner la qualité de vie des patients atteints de cancer en général, Le questionnaire est composé de 30 questions qui sont divisées en 3 parties principales :

**1. État de santé globale** — questions 29, 30

**2. Échelles fonctionnelles :**

**2.1.** Fonctionnement physique, PF2 — questions 1 à 5

**2.2.** Fonctionnement du rôle, RF2 — questions 6, 7

**2.3.** Fonctionnement émotionnel, EF — questions 21 à 24

**2.4.** Fonctionnement cognitif, CF — questions 20, 25

**2.5.** Fonctionnement social, SF — questions 26, 27 ;

**3. Échelles des symptômes :**

**3.1.** Fatigue, FA — questions 10, 12, 18

**3.2.** Nausées et vomissements, NV — questions 14, 15

**3.3.** Douleur, PA — questions 9, 19

**3.4.** Dyspnée, DY — question 8

**3.5.** Insomnie, SL — question 11

**3.6.** Perte d'appétit, AP — question 13

**3.7.** Constipation, CO — question 16

**3.8.** Diarrhée, DI — question 17

**3.9.** Difficultés financières, FI — question 28.

Les réponses aux questions sur une échelle de 4 points (1 — pas du tout, 2 — peu, 3 — beaucoup, 4 — beaucoup).

Les deux dernières questions du questionnaire, qui concernent une évaluation générale de la santé, où une échelle de 7 points est utilisée [reference18, 22].



خلال الأسابيع الأربعة الماضية:			
لا أبداً	قليلًا	إلى حد ما	كثيراً
1	2	3	4
1	2	3	4
1	2	3	4
1	2	3	4
1	2	3	4

يرجى الإجابة عن الأسئلة الأربعة التالية فقط إن كنت نشطاً جنسياً خلال الأسابيع الأربعة الماضية:

1	2	3	4	52. إلى أي درجة كان الجنس ممتعاً بالنسبة لك؟
1	2	3	4	53. هل كنت تواجه صعوبة في إحداث الانقباض أو المحافظة عليه؟
1	2	3	4	54. هل كنت تعاني من مشاكل في القذف (على سبيل المثال قذف جاف)؟
1	2	3	4	55. هل شعرت بعدم ارتياح بشأن العلاقة الجنسية؟

## **EORTC QLO - PR25**

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

### **Au cours de la semaine passée :**

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

Passez à la page suivante

**Au cours des 4 dernières semaines :**

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

---

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

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

## **EORTC QLQ-PR25**

Le questionnaire EORTC QLQ-PR25 est un complément au questionnaire EORTC QLQ-C30 et est conçu pour évaluer les symptômes liés au cancer de la prostate, son traitement et les aspects de la vie liés à ce type de cancer. Il se compose de 25 questions auxquelles les réponses : « pas du tout », « peu », « beaucoup » ou « très ».

Le questionnaire est regroupé en échelles de symptômes et échelles fonctionnelles [référence 23–25].

### **1. Échelles des symptômes :**

- 1.1. Symptômes urinaires, URI — questions 1 à 7, 9
- 1.2. Aide à l'incontinence, AID — question 8
- 1.3. Symptômes intestinaux, BOW — questions 10 à 13
- 1.4. Symptômes liés au traitement hormonal, HTR — questions 14 à 19

### **2. Échelle fonctionnelle :**

- 2.1. Activité sexuelle, SAC — questions 20, 21 ;
- 2.2. Fonctionnement sexuel, SFU — questions 22 à 25.

<b>Scoring du QLQ-C30</b>					
<b>En Français</b>	<b>Echelle en Français</b>	<b>En Anglais</b>	<b>Echelle en Anglais</b>	<b>Nombre des questions</b>	<b>Numéros des questions</b>
Etat de santé globale / qualité de vie	QdV	Global health status	QL2	2	29, 30
<b>Echelles fonctionnelles</b>			<b>Functional scales</b>		
Capacité fonctionnelle	CF	Physical functioning	PF2	5	1, 2, 3, 4, 5
Capacité à accomplir toute forme de travail et d'activité de loisir	CT	Role functioning	RF2	2	6,7
Etat émotionnel	EM	Emotional functionin	EF	4	21, 22, 23, 24
Capacité cognitive	CC	Cognitive functioning	CF	2	20, 25
Capacité à maintenir les relations sociales	CS	Social functioning	SF	2	26, 27
<b>Echelles de symptômes</b>			<b>Symptom scales</b>		
Fatigue	FA	Fatigue	FA	3	10, 12, 18
Nausées et vomissements	NV	Nausea and vomiting	NV	2	14, 15
Douleur	DO	Pain	PA	2	9, 19
Dyspnée	DY	Dyspnea	DY	1	8
Insomnie	IN	Insomnia	SL	1	11
Manque d'appétit	MA	Appetite loss	AP	1	13
Constipation	CO	Constipation	CO	1	16
Diarrhées	DI	Diarrhea	DI	1	17
Difficultés financières	DF	Financial difficulties	FI	1	28

<b>Scoring EORTC QLQ-PR25</b>					
<b>En Français</b>	<b>Echelle en Anglais</b>	<b>En Anglais</b>		<b>Nb des questions</b>	<b>Numéros des questions</b>
<b>Echelles de symptômes</b>			<b>Symptom scales</b>		
Symptômes urinaires	PRSU	PRSU	URI	8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9
Aide à l'incontinence	PRAI	PRAI	AID	1	8
Symptômes intestinaux	PRSI	PRSI	BOW	4	10, 11, 12, 13
Traitement hormonale	PRTH	PRTH	HTR	6	14, 15, 16, 17, 18, 19
<b>Echelles fonctionnelles</b>			<b>Functional scales</b>		
Activité sexuelle	PRAS	PRAS	SAC	2	20, 21
Fonction sexuelle	PRFS	PRFS	SFU	4	22, 23, 24, 25

# RÉSUMÉS

**Résumé :**

**Titre :** La radiothérapie du cancer de la prostate : Place de l'hypo-fractionnement modéré.

**Introduction :** La radiothérapie hypo-fractionnée (HF) a une place importante et devient une option thérapeutique pour la radiothérapie du cancer localisé de la prostate, nous avons conduit une étude afin de comparer la radiothérapie hypo-fractionnée à la radiothérapie normo-fractionnée (NF) en termes d'efficacité, de tolérance, de qualité de vie et d'impact socio-économique.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude thérapeutique prospective, randomisée, de non-infériorité, comparant la radiothérapie hypo-fractionnée versus la radiothérapie normo-fractionnée, mono-centrique au service de radiothérapie, du centre de lutte contre le cancer (CLCC) Mokhtari Abdelghani de Sétif, de 2019 à 2024, incluant les patients présentant un cancer de la prostate localisé. Les doses délivrées étaient de 60 Gy en 3 Gy par fraction dans le groupe (HF) et de 74 Gy à 76 Gy en 2 Gy par fraction dans le groupe (NF). Le critère de jugement principal est la survie sans récurrence biochimique (SSRb), les critères de jugements secondaires sont la survie globale (SG), la survie spécifique de cancer (SSPC), la survie sans progression (SSP), les toxicités aiguës et tardives, la qualité de vie et les coûts globaux respectifs. Et enfin la libération des capacités de service de radiothérapie.

**Résultats :** Après 38 mois de suivi médian (18-61), 154 patients inclus : 77 dans le groupe (NF) et 77 dans le groupe (HF), l'âge médian était de 72 ans (50-80) ; quatre patients ont récidivé et sept sont décédés. Il n'y a pas de différence significative concernant la survie entre les deux groupes, soit en termes de SG de 95% dans le groupe (HF) et 90% dans le groupe (NF), ( $p=0,757$ ), la SSRb était de 100% (NF), et 93% (IC95%: 82-98) dans le groupe (HF), la SSPC était de 100% dans le groupe (NF) et 98,7% dans le groupe (NF), ( $p=0,317$ ). Aucune toxicité de grade 4 et 5 n'a été observée, il n'y a pas de différences significatives concernant les toxicités, soient aiguës ou tardives, mais une fréquence plus élevée de toxicité urinaire aiguë dans le groupe (NF). Il n'y a pas de différence significative, concernant la qualité de vie des deux groupes ( $p=0,234$ ), un gain significatif en terme des coûts du traitement et en termes de la durée et l'accès au traitement par radiothérapie, et de réduction des délais d'attentes.

**Conclusion :** La radiothérapie hypo-fractionnée (HF) du cancer de la prostate est comparable à la radiothérapie normo-fractionnée (NF), soit en termes d'efficacité du traitement, des toxicités équivalentes, même en qualité de vie, mais un gain en termes du coût et des délais d'attentes. Par conséquent, un nombre plus important des patients et un recul plus long du suivi sont nécessaires pour valider nos résultats.

**Mots clés :** cancer de prostate, radiothérapie hypo-fractionnée, survie sans récurrence biochimique (SSRb), toxicités, impact socio-économique, qualité de vie.

**Abstract:****Title: Radiotherapy of prostate cancer: the place of moderate hypo-fractionation.****Introduction:** Hypo-fractionated radiotherapy (HF) is becoming an important therapeutic option for localized prostate cancer; we conducted a study to compare hypo-fractionated with normo-fractionated (NF) radiotherapy in terms of efficacy, tolerability, quality of life and socio-economic impact.**Materials and methods:** This was a prospective, randomized, non-inferiority therapeutic study comparing hypo-fractionated radiotherapy versus normo-fractionated radiotherapy, mono-centric at the radiotherapy department at the Mokhtari Abdelghani cancer center (CLCC) in Sétif. From 2019 to 2024, including patients with localized prostate cancer. Doses delivered were 60 Gy in 3 Gy per fraction in the (HF) group and 74 Gy to 76 Gy in 2 Gy, per fraction in the (NF) group. The primary endpoint was biochemical recurrence-free survival (BRFS), secondary endpoints were overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS), progression-free survival (PFS), acute and late toxicities, quality of life and overall costs. Finally, the release of radiotherapy service capacity.**Results:** After 38 months of median follow-up (18-61), 154 patients were included: 77 in the (NF) group and 77 in the (HF) group, median age are 72 years (50-80); four patients recurred and seven died. There was no significant difference in survival between the two groups, either in terms of OS of 95% in the (HF) group and 90% in the (NF) group, ( $p=0.757$ ), bRFS was 100% (NF), and 93% (CI95%: 82-98) in the (HF) group, PFS was 100% in the (NF) group and 98.7% in the (NF) group, ( $p=0.317$ ). No grade 4 or 5 toxicities were observed. There were no significant differences in either acute or late toxicities, but a higher frequency of acute urinary toxicity in the (NF) group. There was no difference in quality of life between the two groups ( $p=0.234$ ), a significant gain in treatment in terms of treatment costs, duration of and access to radiotherapy, and reduction in radiotherapy treatment, and reduced waiting times.**Conclusion:** Hypo-fractionated radiotherapy (HF) for prostate cancer is comparable to normo-fractionated (NF) radiotherapy, whether in terms of treatment efficacy, equivalent toxicities, quality of life, but a gain in terms of cost and waiting times. Consequently, a larger number of patients and a longer follow-up period are required to validate our results.**Key words:** prostate cancer, hypofractionated radiotherapy, biochemical recurrence-free survival (bRFS), toxicities, socio-economic impact, quality of life.

**الملخص:**

**العنوان:** العلاج الإشعاعي لسرطان البروستات: دور التجزئة المعتدلة.

**مقدمة:** يحتل العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة (HF) مكانة مهمة وأصبح خيارًا علاجيًا للعلاج الإشعاعي لسرطان البروستات الموضوعي. أجرينا دراسة لمقارنة العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة والعلاج الإشعاعي المعياري المجزأ (NF) من حيث الفعالية. والسمية ونوعية الحياة والأثر الاجتماعي والاقتصادي.

**المواد والأساليب:** هذه دراسة علاجية استباقية وعشوائية وغير دونية، تقارن العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة مقابل العلاج الإشعاعي المجزأ المعياري، في مركز واحد في مركز مكافحة السرطان في سطيف، من 2019 إلى 2024، بما في ذلك المرضى الذين يعانون من سرطان البروستاتا الموضوعي. كانت الجرعات التي تم تسليمها 60 غراي في 3 غراي لكل جزء في المجموعة (HF) و 74 غراي إلى 76 غراي في 2 غراي لكل جزء في المجموعة (NF). معيار الحكم الأساسي هي البقاء على قيد الحياة دون انتكاسة كيميائية حيوية. (bFS) معايير الحكم الثانوي هو البقاء على قيد الحياة بشكل عام (OS)، والبقاء على قيد الحياة للسرطان (CSS)، والبقاء على قيد الحياة دون تقدم المرض ((PFS)، والسمية الحادة والمتأخرة، ونوعية الحياة، والتكاليف الإجمالية. وأخيراً إطلاق قدرات خدمات العلاج الإشعاعي.

**النتائج:** بعد 38 شهرًا من المتابعة المتوسطة (18-61)، تم تضمين 154 مريضًا: 77 في المجموعة (NF) و 77 في المجموعة (HF)، وكان متوسط العمر 72 عامًا (50-80)؛ أربعة مرضى انتكست حالتهم وتوفي سبعة منهم. ولم يكن هناك فرق معنوي في البقاء على قيد الحياة بين المجموعتين سواء من حيث البقاء الشام الإجمالي 95% في مجموعة (HF) و 90% في مجموعة (NF)، وكان معدل البقاء على قيد الحياة 100% (NF)، و 93% (95% CI: 82-98) في مجموعة (HF)، وكان معدل البقاء على قيد الحياة 100% في مجموعة (NF) و 98.7% في مجموعة (NF)، (ص=0.317) لم يتم ملاحظة أي سمية من الدرجة الرابعة والخامسة، ولم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية في السمية، سواء الحادة أو المتأخرة، ولكن كان هناك تواتر أعلى للسمية البولية الحادة في المجموعة (NF). لا يوجد فرق كبير في نوعية حياة المجموعتين (ص=0.234)، وهناك مكسب كبير من حيث تكاليف العلاج ومن حيث مدة العلاج الإشعاعي والوصول إليه، وانخفاض في أوقات الانتظار.

**الاستنتاج:** العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة (HF) لسرطان البروستاتا ليس أقل شأنًا من العلاج الإشعاعي المعياري المجزأ (NF)، سواء من حيث فعالية العلاج، أو السميات المكافئة، أو نفس نوعية الحياة، ولكنه مكسب من حيث التكلفة وأوقات الانتظار.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان البروستاتا، العلاج الإشعاعي ناقص التجزئة، البقاء على قيد الحياة دون انتكاسة كيميائية حيوية (bFS)، السميات، التأثير الاجتماعي والاقتصادي، نوعية الحياة.

## Résumé

**Titre : La radiothérapie du cancer de la prostate : Place de l'hypo-fractionnement modéré.**

**Introduction :** La radiothérapie hypo-fractionnée (HF) a une place importante et devient une option thérapeutique pour la radiothérapie du cancer localisé de la prostate, nous avons conduit une étude afin de comparer la radiothérapie hypo-fractionnée à la radiothérapie normo-fractionnée (NF) en termes d'efficacité, de tolérance, de qualité de vie et d'impact socio-économique.

**Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude thérapeutique prospective, randomisée, de non-infériorité, comparant la radiothérapie hypo-fractionnée *versus* la radiothérapie normo-fractionnée, mono-centrique au service de radiothérapie, du centre de lutte contre le cancer (CLCC) Mokhtari Abdelghani de Sétif, de 2019 à 2024, incluant les patients présentant un cancer de la prostate localisé. Les doses délivrées étaient de 60 Gy en 3 Gy par fraction dans le groupe (HF) et de 74 Gy à 76 Gy en 2 Gy par fraction dans le groupe (NF). Le critère de jugement principal est la survie sans récurrence biochimique (SSRb), les critères de jugements secondaires sont la survie globale (SG), la survie spécifique de cancer (SSPC), la survie sans progression (SSP), les toxicités aiguës et tardives, la qualité de vie et les coûts globaux respectifs. Et enfin la libération des capacités de service de radiothérapie.

**Résultats :** Après 38 mois de suivi médian (18-61), 154 patients inclus : 77 dans le groupe (NF) et 77 dans le groupe (HF), l'âge médian était de 72 ans (50-80) ; quatre patients ont récidivé et sept sont décédés. Il n'y a pas de différence significative concernant la survie entre les deux groupes, soit en termes de SG de 95% dans le groupe (HF) et 90% dans le groupe (NF), ( $p=0,757$ ), la SSRb était de 100% (NF), et 93% (IC95%: 82-98) dans le groupe (HF), la SSPC était de 100% dans le groupe (NF) et 98,7% dans le groupe (NF), ( $p=0,317$ ). Aucune toxicité de grade 4 et 5 n'a été observée, il n'y a pas de différences significatives concernant les toxicités, soient aiguës ou tardives, mais une fréquence plus élevée de toxicité urinaire aiguë dans le groupe (NF). Il n'y a pas de différence significative, concernant la qualité de vie des deux groupes ( $p=0,234$ ), un gain significatif en terme des coûts du traitement et en termes de la durée et l'accès au traitement par radiothérapie, et de réduction des délais d'attentes.

**Conclusion :** La radiothérapie hypo-fractionnée (HF) du cancer de la prostate est comparable à la radiothérapie normo-fractionnée (NF), soit en termes d'efficacité du traitement, des toxicités équivalentes, même en qualité de vie, mais un gain en termes du coût et des délais d'attentes. Par conséquent, un nombre plus important des patients et un recul plus long du suivi sont nécessaires pour valider nos résultats.

**Mots clés :** cancer de prostate, impact socio-économique, qualité de vie, radiothérapie hypo-fractionnée, survie sans récurrence biochimique (SSRb), toxicités.

**Dr HAMZI Lakhdar**  
**Maître Assistant en Radiothérapie**  
**Université Ferhat Abbas Sétif 1**  
**Faculté de Médecine de Sétif**  
**Département de Médecine**  
[lakhdarhamzi7@gmail.com](mailto:lakhdarhamzi7@gmail.com)