

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 8 septembre 2016 à Poitiers
par **Madame Sarah Garcia Molina**
Née le 6 septembre 1986

La curiethérapie à l'iode 125 dans le traitement des cancers prostatiques de risque intermédiaire : résultats carcinologiques et fonctionnels chez 135 patients du CHU de Poitiers.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Monsieur le Professeur Jean-Pierre TASU

Monsieur le Docteur Pierre-Oliver DELPECH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane GUERIF

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 8 septembre 2016 à Poitiers
par **Madame Sarah Garcia Molina**
Née le 6 septembre 1986

La curiethérapie à l'iode 125 dans le traitement des cancers prostatiques de risque intermédiaire : résultats carcinologiques et fonctionnels chez 135 patients du CHU de Poitiers.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON

Monsieur le Professeur Jean-Pierre TASU

Monsieur le Docteur Pierre-Oliver DELPECH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane GUERIF

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
14. EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOIJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOT Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOUARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère
SASU Elena, enseignant contractuel

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie - virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Aux membres du Jury :

A mon Président de thèse, Monsieur le Professeur Jean-Marc TOURANI,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de mon internat.

A mon directeur de thèse, le Docteur Stéphane GUERIF,

C'est avec grand plaisir que j'ai découvert la curiethérapie avec vous.

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir guidé tout au long de sa rédaction.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre bonne humeur, votre dynamisme et votre enseignement lors de mon passage dans votre service.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre TASU,

Je vous remercie d'avoir très aimablement accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de faire parti de mon jury de thèse.

Au Docteur Pierre-Oliver DELPECH,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. C'est pour moi un plaisir de te compter parmi les membres de mon jury de thèse.

A tous ceux qui ont participé à mon enseignement durant notre internat :

Au Docteur Antoine BERGER, qui m'a fait découvrir et aimer la radiothérapie.

Au Professeur Bernard ROULLET, qui a été d'un grand soutien ces derniers mois.

Au Docteur Corinne LAMOUR, qui m'a guidé et écouté tout au long de mon internat.

Au Professeur Gaëlle FROMONT, qui m'a fait confiance pour la réalisation du master 2.

A l'ensemble des médecins du Pôle Régional de Cancérologie du CHU de Poitiers (Dr GERMAIN, Dr EL HAJJ, Dr PINEL, Dr RABAN, Dr CHIEZE, Dr FERRU, Dr GAUTHIER, Dr BAHUET, Dr MOUMOUH, Dr CHABRUN...), d'oncologie et de radiothérapie du Centre Eugène Marquis (Pr DE CREVOISIER, Dr LE PRISE, Dr CHAJON, Dr CASTELLI...), d'oncologie et de radiothérapie de Niort (Dr PARIENTE, Dr GESTA, Dr ALEBA...), de radiologie de Châtellerauld (Dr DUGRE, Dr BOUCEBCI, Dr BENZIANE, Dr VESSELLE, Dr CHAN, Dr DUBOE...), d'anatomo-pathologie de Poitiers (Pr LEVILLAIN, Dr FROUIN, DR MILIN...).

A mes compagnons d'internat :

A tous mes co-internes avec qui j'ai pris plaisir à travailler tout au long de mon internat.

A Roy, Armelle, Serge, Emmanuelle, Pauline, Cynthia, Fardeen, Jérémy, Maxime, Maud et tous les autres.

A toutes les équipes médicales et paramédicales :

A toutes les équipes que j'ai rencontré durant mon internat, en particulier celles du service d'oncologie et de radiothérapie du CH de Niort, celles du service d'oncologie médicale du CHU Poitiers, celles du service de pneumologie au CHU de Poitiers, celles du service radiothérapie du Centre Eugène Marquis à Rennes, celles du service d'anatomopathologie du CHU de Poitiers et celles du service de radiologie du CH de Châtellerauld.

Travailler au sein de ces équipes a été pour moi une véritable source d'enrichissement et d'évolution, aussi bien professionnels que personnels.

Aux personnels du service de radiothérapie de Poitiers :

Aux manipulateurs et aux manipulatrices, pour votre gentillesse et les bons moments passés ensemble ces cinq dernières années. Vous m'avez aidé dans ma formation et accompagné, tout au long de mon internat, avec patience, encouragements et bienveillance.

Merci à toutes et à tous !

Aux secrétaires du service, avec une mention spéciale à Brigitte qui m'a aidé à récupérer les dossiers des patients pour ce travail. A Caroline, pour sa bonne humeur en toute circonstance. A Maryse, pour son ravitaillement en délicieux petits gâteaux. A Christine, pour sa gentillesse.

Aux dosimétristes, Fabien, Nathalie, J.B et Jérémy pour leur patience, leur gentillesse et leur disponibilité tout au long de mon cursus.

Aux physiciens pour votre disponibilité, votre compétence, votre bonne humeur et la grande patience dont vous faites preuve avec les internes concernant les questions physiques mais parfois aussi informatiques...

A Véronique, Cécile, Stéphanie et Mireille, nos supers infirmières de radiothérapie pour leurs conseils et leurs aides.

A tous ceux que je ne cite pas mais qui se reconnaîtront.

A mes amis :

A mes amis de la Faculté de Médecine : Aline, Mathilde, Armelle, Fanny, Julien, Laurence, Louise, Marlène, Mounia, Caroline, Vivien.

De la première ou deuxième année de médecine à aujourd'hui, que d'années passées ensemble... Et vous êtes toujours là ! Merci d'avoir toujours été présent et de continuer à l'être.

Aux conjoints de mes amis qui se sont « greffés » aux groupes et qui sont devenus mes amis : Benoit, Jérôme, David, JP, Seb, Laura, Nico.

A mes amies du « club des 5 » (Isa, Lili, Céline et Cha) et leurs conjoints, qui ont fait preuve de patience et de tolérance envers leur copine de 30 ans toujours plongée dans sa thèse et son mémoire. Promis, je me rattraperai !

A mes copines et copains du hand : Mon binôme (Pascale), Rox, Elo, Grenouille, Sandra, Emma Nouelle, Laura, Cindy, Dadou, Karinette alias PikaCoach et toutes celles de l'équipe. Merci pour votre compréhension ces derniers mois et merci de m'avoir « reboosté » quand j'en avais besoin.

A Roseline, Caroline, Elodie, Armelle et Marion sans qui le master 2 n'aurait pas eu la même saveur.

A tous ceux que j'oublie forcément.....

A ma famille :

A toi maman, je te remercie de m'avoir transmis ta passion pour la médecine. Sans toi, je ne serai pas là aujourd'hui. Merci de ta disponibilité, de ton soutien et de ta générosité de chaque instant. Ta présence, tes conseils et tes encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis devenue. Merci aussi pour ta patience et tes multiples relectures de cette thèse.

A toi papa, qui m'a fait partager depuis toujours ta passion pour la physique et la médecine. Merci de m'avoir soutenu toutes ces années. Lors de ce grand jour, j'aurai aimé t'avoir auprès de moi.

A nanous, mon deuxième papa, qui m'a permis d'avoir une petite enfance de rêve et qui m'a donné les bases pour affronter la vie. J'aurai tellement aimé que tu sois là.

A mon grand-père, Papi Molina, qui a toujours été un modèle pour moi. Merci de ta bonne humeur quotidienne, de ta tendresse et de ta gentillesse.

A mes frères et sœurs,

A ma sœur Sophie, qui m'a toujours montré le chemin à suivre.

Tu as été et tu resteras une source d'inspiration pour moi. Merci d'avoir partagé toutes ces années de travail avec moi.

A mon petit frère Saehm qui a bien grandi.

Merci pour ces années de cohabitation où tu as pris soin de moi. Tu as pris ton envol et je suis fière de toi.

A Raphael et Coraline, alias les jojos,

J'aurai aimé partagé ce moment avec vous.

A mes beaux-parents, Jacquot et Krysia,

Merci pour votre gentillesse et votre compréhension

Jacquot, un grand merci pour ton aide précieuse dans la relecture de cette thèse.

Krysia, merci pour tes bons petits plats.

A Marjorie, à qui je te souhaite la bienvenue « officielle » dans la famille.

A Dom Dom, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

A Arnaud, Lise et mes petites nièces adorées, Paoline et Bertille.

A mes taties et mes tontons, à mes cousins, Familles Molina, Ferjani et Blanchet, qui m'ont toujours soutenu dans cette voie.

Et enfin :

A Alexandre, mon mari,

Merci pour ton soutien tout au long de ce travail. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés. C'est pour moi l'occasion de te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi et de témoigner toute ma reconnaissance. Te quiero.

Ce sont toutes ces petites complicités, ces attentions discrètes, ces centaines de sourires qui ont façonné ma vie. Merci ! (Emilie Delarue)

Table des matières

Abréviations.....	1
INTRODUCTION	3
PARTIE 1 : GENERALITES	5
I- LE CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE	5
1.1 Epidémiologie et santé publique.....	5
1.2 Dépistage et diagnostic	6
1.3 Histoire naturelle du cancer de la prostate.....	7
1.4 Bilan d'extension et pré-thérapeutique	8
1.4.1 Le toucher rectal.....	9
1.4.2 L'échographie prostatique.....	9
1.4.3 L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) multiparamétrique pelvi-prostatique	9
1.4.4 Tomodensitométrie (thoraco-)abdomino-pelvienne	10
1.4.5 Biopsies prostatiques et curage ganglionnaire	10
1.4.6 Scintigraphie osseuse	12
1.4.7 Tomographie par Emission de Positons scanner	12
1.5 Facteurs pronostiques	13
1.5.1 Les facteurs anatomopathologiques	13
1.5.2 Les facteurs cliniques.....	15
1.5.3 Les facteurs biologiques	15
1.5.4 Les facteurs d'imagerie.....	15
1.5.5 Les facteurs liés au traitement	16
1.6 Classification des cancers localisés de la prostate	16
1.7 Traitements curatifs des cancers localisés de la prostate.....	17
1.7.1 Stratégies thérapeutiques selon le risque.....	17
1.7.2 Prise en charge des cancers localisés de risque intermédiaire	19
II- CURIETHERAPIE PROSTATIQUE A L'IODE 125	23
2.1 Evolution des techniques	23
2.2 Principe.....	23
2.3 Indications	24
2.4 Contre-indications	24

2.5 Critères dosimétriques utilisés pour une curiethérapie exclusive	26
2.5.1 Dosimétrie per-opératoire	26
2.5.2 Dosimétrie à 1 mois.....	29
2.6 Evolution du PSA après curiethérapie	30
2.7 Toxicités aigue et tardive.....	31
II- PROBLEMATIQUE	32
 PARTIE 2 : ETUDE.....	35
I- OBJECTIFS	35
II- PATIENTS ET METHODES.....	35
2.1 Sélection des patients	35
2.2 Hormonothérapie.....	37
2.3 Curithérapie à l'iode 125 au CHU de Poitiers.....	37
2.3.1 Sources utilisées : Iode 125.....	38
2.3.2 Protocole de curithérapie interstitielle à l'iode 125.....	38
2.3.3 Dosimétrie post-opératoire	42
2.4 Recueil de données	42
2.4.1 Données pré-opératoires et du traitement.....	43
2.4.2 Suivi des patients.....	43
2.5 Méthodologie statistique	46
III- RESULTATS	47
3.1 Cohorte de curithérapie	47
3.1.1 Inclusion des patients	47
3.1.2 Caractéristiques générales de la population étudiée	49
3.1.3 Critères anatomopathologiques des biopsies prostatiques au diagnostic.....	50
3.1.4 Bilan d'extension	51
3.1.5 Caractéristiques du traitement reçu.....	53
3.2 Résultats carcinologiques.....	56
3.2.1 Survie sans récurrence biologique.....	57
3.2.2 Survie spécifique et survie globale.....	57
3.2.3 Etude des récurrences biochimiques	59
3.3 Résultats fonctionnels	63
3.3.1 Toxicité urinaire	63

3.3.2 Toxicité digestive	69
3.3.3 Toxicité sexuelle.....	70
3.3.4 Corrélation entre toxicité et paramètres dosimétriques	71
IV- DISCUSSION	73
4.1 Analyse des résultats carcinologiques.....	73
4.1.1 Comparaison aux autres cohortes de curiethérapie.....	73
4.1.2 Comparaison avec les résultats carcinologiques obtenus en radiothérapie externe et ceux obtenus après prostatectomie radicale.....	80
4.2 Toxicité urinaire, digestive et sexuelle	83
4.2.1 Comparaison aux autres cohortes de curiethérapie.....	83
4.2.2 Analyse dosimétrique et contraintes aux organes à risque.....	86
4.2.3 Comparaison avec les autres traitements des cancers localisés de la prostate de risque intermédiaire	87
4.3 Forces et limites de notre étude	88
4.4 Perspectives.....	90
4.5 Conclusion	91
ANNEXES.....	92
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	99
RESUME	107
SERMENT	108

Abréviations

AAPM :	The American Association of Physicists in Medicine
ABS :	American Brachytherapy Society
ADC :	Apparent Diffusion Coefficient
AP :	Abdomino-pelvien
ASTRO :	American society of Therapeutic Oncology
AFU :	Association Française d’Urologie
CaP :	Cancer de la prostate
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
CTV :	Clinical Target Volume
CTC AE :	Common Toxicity Criteria Adverse Event
D90 :	Dose couvrant 90 % du volume
DP :	Dose de prescription
EAU :	European Association of Urology
EORTC :	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESTRO :	European Society for Radiotherapy and Oncology
GTV:	Gross Tumor Volume
Gy :	Gray
HAS :	Haute Autorité de Santé
HDV :	Histogramme Dose Volume
HIFU :	High Intensity Focused Ultrasound
IC95% :	Intervalle de Confiance à 95%
IGRT :	Radiothérapie guidée par l’image
IIC PGE1 :	Injectons intra-caverneuses de prostaglandine E1

IPDE5 :	Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5
IPN :	Infiltration péri-nerveuse
IPSS :	International Prostate Score Symptom
ISUP :	International Society of Urological Pathology
LH-RH :	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
NCCN :	National Comprehensive Cancer Network
OAR :	Organes A Risque
PI-RADS:	Prostate Imaging and Reporting Data System
PSA :	Prostate Specific Antigen
PTV :	Planning Target Volume
RAU :	Rétention Aigue d'Urine
RCU :	Rétention Chronique d'Urine
RCMI :	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
RTUP :	Résection trans-urétrale de prostate
SSRB :	Survie sans récurrence biologique
SFRO :	Société Française de Radiothérapie Oncologique
TDM :	Tomodensitométrie
TEP :	Tomographie par Emission de Positons
TNM :	Tumor, Node, Metastasis
TR :	Toucher rectal
V100 :	Pourcentage du volume recevant 100% de la dose de prescription
V150 :	Pourcentage du volume recevant 150% de la dose de prescription

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) est un problème de santé publique. En France, c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme : 56 000 nouveaux cas estimés en 2012. Le dépistage, par le dosage sanguin de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et par le toucher rectal (TR) annuel chez les hommes de 50 à 75 ans, a permis un diagnostic précoce des formes localisées. Pourtant, le CaP reste la troisième cause de décès par tumeurs chez l'homme : environ 8000 décès par an.

Les cancers localisés de la prostate regroupent des tumeurs à risques évolutifs très différents. La classification de D'Amico permet de distinguer 3 catégories en fonction de leur risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local : risque faible, intermédiaire et élevé. Cette classification est basée sur le stade clinique T, la valeur sérique du PSA et le score de Gleason. Au sein même des cancers de risque intermédiaire, il existe des tumeurs qui se comportent comme des tumeurs de faible risque (groupe favorable) et d'autres comme des tumeurs de haut risque (groupe défavorable).

La curiethérapie prostatique à l'iode 125 est une option thérapeutique validée pour les cancers de risque faible. Cette technique consiste à implanter de manière définitive des grains radioactifs d'iode 125 dans la prostate. Elle a l'avantage de limiter la dose d'irradiation reçue par les organes à risque par rapport à la radiothérapie externe.

Quant aux formes intermédiaires, elles ont été initialement exclues des indications classiques de curiethérapie. Cependant, les résultats globalement satisfaisants de certaines équipes ont conduit à élargir les indications à ces formes de cancer. Les dernières recommandations de l'American Brachytherapy Society (ABS) et de l'Association Française d'Urologie (AFU) autorisent cette option thérapeutique dans un sous-groupe sélectionné. Les critères sont les suivants : score de Gleason à 7 (3+4) ou stade clinique T2b ou valeur du PSA entre 10 et 20 ng/mL (risque intermédiaire « favorable »).

Le Centre Hospitalo-universitaire (CHU) de Poitiers propose depuis mars 2000 une procédure de curiethérapie prostatique en temps réel à l'iode 125 sous contrôle échographique transrectal en tenant compte des recommandations de l'ABS (1). Cette procédure établie par le Professeur Stone s'est imposée comme technique opératoire standard de référence en 2012 par rapport à la technique en deux temps avec grains liés du Professeur Blasko. L'équipe prend en charge aussi bien des cancers de bas risque que des cancers de risque intermédiaire

sélectionnés. Entre 2000 et 2012, plus de 1000 patients ont été traités par curiethérapie prostatique en association ou non à une hormonothérapie.

Depuis 2005, la technique de curiethérapie du CHU de Poitiers intègre le recalage rigide d'une imagerie par résonnance magnétique (IRM) en per-opératoire afin de permettre une escalade de dose au niveau de la lésion « index » définie par l'imagerie et l'histologie. De plus, la classification du score de Gleason a été modifiée en 2005. Par conséquent, nous avons choisi d'étudier une population traitée entre 2006 et 2012 par curiethérapie moderne.

Le but de cette étude est d'évaluer les résultats carcinologiques et fonctionnels de la curiethérapie à l'iode 125 dans les cancers prostatiques de risque intermédiaire.

PARTIE 1 : GENERALITES

I- LE CANCER LOCALISE DE LA PROSTATE

1.1 Epidémiologie et santé publique

Dans le monde, le CaP est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme après le cancer broncho-pulmonaire. En 2008, son incidence est estimée à 910 000 nouveaux cas par an. C'est la sixième cause de décès liée au cancer. La mortalité est d'environ 258 400 décès par an (2).

En France, c'est le cancer le plus fréquent chez l'homme. En 2012, l'incidence est environ de 56 841 nouveaux cas. Entre 1980 et 2005, elle était en augmentation : 24,8 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 et 127,1 cas pour 100 000 personnes-années en 2005. Depuis cette date, elle diminue pour atteindre 99,4 cas pour 100 000 personnes-années en 2009. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans. Le CaP représente la troisième cause de décès par tumeur chez l'homme, après le cancer du poumon et le cancer colorectal. Ainsi, en 2012, 8876 décès estimés sont imputables au cancer prostatique. L'âge médian au décès est de 83 ans. Ces dernières années, la mortalité est en baisse (3,4).

Les principaux facteurs de risque identifiés sont :

- **L'âge :** l'incidence augmente avec l'âge.
- **L'origine ethnique :** les hommes noirs originaires d'Afrique Sub-saharienne et les antillais ont un risque plus élevé de développer un cancer prostatique que les hommes caucasiens.
- **Les antécédents familiaux :** certains hommes peuvent avoir une prédisposition génétique au cancer de la prostate. Ces formes héréditaires sont à rechercher dans les familles où il existe de nombreux cas de cancers de la prostate (plus de 3 cas chez des apparentés au premier degré ou 2 cas avant l'âge de 55 ans). Les formes héréditaires représentent environ 9% des cas des carcinomes prostatiques.
- **Les facteurs environnementaux :** certains facteurs alimentaires pourraient jouer un rôle dans le développement du cancer de la prostate.

1.2 Dépistage et diagnostic

Le CaP est le plus souvent asymptomatique : il est fréquemment diagnostiqué lors d'un examen de dépistage. La présence d'une induration au TR et/ou une élévation du taux sérique de PSA à plus de 4 ng/mL doit faire suspecter un cancer prostatique.

Dans la grande majorité des cancers prostatiques, le taux de PSA est élevé. Cette augmentation est le témoin d'une production accrue de cet antigène par les cellules tumorales. La valeur seuil de 4 ng/mL est associée à une sensibilité de détection d'environ 90% et une spécificité de 30% (5). Néanmoins, l'élévation de la valeur du PSA peut également être observée dans les lésions inflammatoires (prostatite) ou dans les adénomes prostatiques. Seule une série de biopsies prostatiques écho-guidées et l'examen anatomopathologique permettent de confirmer le diagnostic. Dix à douze biopsies prostatiques systématiques des différentes parties de la prostate sont recommandées. En cas d'anomalie clinique ou radiologique, des biopsies ciblées des zones suspectes peuvent être faites (6).

Les cancers prostatiques sont dans 90% des cas des adénocarcinomes. La plupart sont multifocaux. Leur développement est sous la dépendance des androgènes.

Recommandations pour le dépistage du cancer de la prostate :

La Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommande pas de dépistage organisé du CaP (7). L'Association Française d'Urologie (AFU) recommande un dépistage individuel annuel par TR associé à un dosage des PSA chez les patients âgés de 50 à 75 ans et dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Il doit être effectué à partir de 45 ans s'il existe un facteur de risque ethnique (origine afro-antillaise) ou une prédisposition familiale (8).

L'Association Européenne d'Urologie (EAU) ne recommande pas de dépistage organisé. Elle conseille de faire un premier dosage du PSA sérique aux hommes âgés de 40 ans et d'adapter la fréquence du dépistage en fonction de la valeur du PSA. Si le taux est supérieur à 1 ng/mL, il faut faire des dosages à intervalle allant de 2 à 4 ans pour les hommes de 45 et 59 ans. Si le taux est inférieur ou égal à 1 ng/mL, il est conseillé d'espacer les dosages du PSA à 8 ans (9).

1.3 Histoire naturelle du cancer de la prostate

Le CaP se développe en plusieurs phases successives :

- Phase précancéreuse : Les lésions de néoplasie intra-épithéliale prostatique de haut grade représentent le stade pré-invasif du CaP. Dans les glandes prostatiques, on retrouve une prolifération de cellules épithéliales avec des anomalies cytonucléaires marquées.
- Phase de cancer localisé : La prolifération des cellules cancéreuses reste limitée à la prostate (cancer intra-prostatique).
- Phase de cancer localement avancé : La tumeur cancéreuse dépasse la capsule, infiltrant le tissu adipeux péri-prostatique. Le cancer est extra-prostatique.
- Phase de cancer métastatique : Des cellules cancéreuses migrent à distance de la prostate par voie lymphatique ou hématogène. Elles envahissent notamment les ganglions lymphatiques et les os.

Selon la classification TNM (Tumor Node Metastasis) de 2010, le cancer localisé de la prostate est défini par l'absence d'extension au-delà de la capsule de la prostate (<T3), l'absence d'envahissement lymphatique (N0) et l'absence de métastases (M0) (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Classification TNM 2010 du cancer de la prostate.

TNM	Description
T	Tumeur primitive
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 4/5
T1b	Tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué ou 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 du 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 deux lobes
T2c	Tumeur atteignant les deux lobes
T3	Extension au-delà de la capsule
T3a	Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale
T3b	Extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)
N	Ganglions régionaux
N0	Absence de métastases ganglionnaires régionales
N1	Atteinte ganglionnaire régionale
N1 mi	Métastases ganglionnaires ≤ 0,2cm (optionnel)
M	Métastases à distance
M0	Absence de métastases à distance
M1	Métastases à distance
M1a	Atteinte des ganglions non régionaux
M1b	Atteinte osseuse
M1c	Autres sites avec ou sans atteinte osseuse

1.4 Bilan d'extension et pré-thérapeutique

Le bilan d'extension permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance. Les indications des examens d'imagerie sont variables selon les recommandations. Celles de l'HAS réservent ce type d'examens aux patients considérés les plus à risque d'extension selon la classification de D'Amico. Le choix de l'imagerie relève de l'équipe de soins (urologue, oncologue médical, radiothérapeute, radiologue) (7).

L'AFU recommande la réalisation d'une IRM prostatique, d'un scanner abdomino-pelvien (ou d'une IRM pelvienne) et d'une scintigraphie osseuse pour les CaP de risque intermédiaire et élevé (6,8).

1.4.1 Le toucher rectal

Le TR permet d'apprécier le volume de la prostate, sa consistance et la régularité de ses limites. Les cancers se développent principalement au dépend de la zone périphérique postérieure. Ils sont donc accessibles à la palpation. Une tumeur palpable au TR ($\geq$ stade clinique T2a) modifie la classification des cancers de la prostate et influence la décision thérapeutique.

1.4.2 L'échographie prostatique

Son rôle est d'évaluer le volume prostatique et de visualiser la prostate lors des biopsies ou lors de l'implantation de grains d'iode radioactifs (curiethérapie). Elle permet aussi la mise en place de grains d'or intra-prostatiques (radiothérapie). Cet examen est peu sensible pour identifier une zone suspecte.

1.4.3 L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) multiparamétrique pelvi-prostatique

L'IRM pelvi-prostatique est l'examen de référence pour détecter, caractériser et topographier la ou les lésions tumorales intra-prostatiques. Elle améliore ainsi le rendement des biopsies. Elle évalue également l'extension locale de la maladie. Elle permet de visualiser un dépassement capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales. Elle peut également mettre en évidence une atteinte ganglionnaire ou osseuse loco-régionale.

L'IRM prostatique doit être multiparamétrique, c'est-à-dire associer des séquences morphologiques, dynamiques et de diffusion.

- Les séquences morphologiques permettent d'étudier l'anatomie zonale de la prostate et détecter des lésions cancéreuses visibles en hyposignal sur les séquences T2.
- La séquence dynamique étudie la cinétique du gadolinium dans le tissu prostatique tumoral et non tumoral. La lésion cancéreuse est visualisée par un réhaussement (wash-in) initial suivi d'un lavage précoce (wash-out).

- L'IRM de diffusion étudie la diffusion des molécules d'eau (notamment de ses protons). Les lésions tumorales qui, par définition, sont de densité cellulaire élevée, entravent les mouvements des molécules d'eau et entraînent une chute du signal en IRM.

Le score PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting Data System) est un système de classement objectif définissant la probabilité de cancer pour une lésion. Ce score varie de 3 à 15. Il est calculé en additionnant les scores obtenus sur 3 séquences IRM : T2, diffusion et dynamique. Sur chacune de ces séquences, la lésion est cotée de 1 (très faible risque de cancer cliniquement significatif) à 5 (risque très élevé) ([Annexe 1](#)).

Elle est recommandée dans le bilan d'extension des cancers de prostate de risque intermédiaire ou élevé (6). Elle peut faire partie du bilan pré-thérapeutique des cancers de bas risque.

1.4.4 Tomodensitométrie (thoraco-)abdomino-pelvienne

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne (TDM AP) permet d'identifier les adénopathies pelviennes et/ou les lésions ostéocondensantes. Les ganglions pelviens de plus de 8 mm et rétro-péritonéaux de plus de 10 mm sont considérés comme suspects, notamment lorsque leur forme est arrondie plutôt qu'ovale.

Le scanner AP est réalisé en cas de contre-indications à l'IRM (6).

Il est également réalisé dans le bilan d'extension des cancers prostatiques de risque élevé.

1.4.5 Biopsies prostatiques et curage ganglionnaire

Biopsies prostatiques

Les biopsies donnent des informations sur l'extension locale : existence ou non d'une atteinte bilatérale. Elles évaluent le volume tumoral (nombre de biopsies positives, longueur d'infiltration tumorale des carottes biopsiques), l'envahissement des vésicules séminales et le

franchissement capsulaire. Elles permettent également de visualiser une infiltration péri-nerveuse (IPN) ou une invasion vasculaire. La classification TNM anatomopathologique du CaP est décrite dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Classification pathologique (pTNM).

pTNM	Description
pT0	Absence de tumeur identifiée
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	Extension extra-prostatique
pT3a	Extension extra-prostatique uni- ou bilatérale incluant le col vésical *
pT3b	Envahissement des vésicules séminales uni- ou bilatérale
pT4	Envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)

*L'atteinte de l'apex et de la capsule (sans dépassement) est classée pT2.

Curage ganglionnaire :

Selon l'AFU, le curage lymphonodal est recommandé pour les cancers prostatiques de risque intermédiaire et de haut risque si le choix de la prostatectomie totale a été retenu. En cas de faible risque, il est optionnel (8).

Selon l'EAU, le curage ganglionnaire n'est pas obligatoire si le cancer est de stade clinique T1c-T2, si le taux de PSA est inférieur à 10 ng/ml, si le score de Gleason est inférieur ou égal à 6 et si l'envahissement des biopsies prostatiques est de moins de 50%. Le risque d'atteinte ganglionnaire est estimé dans ce cas à moins de 10%. Néanmoins, pour les cancers de haut risque, le curage pelvien est recommandé (10). Les cancers de risque intermédiaire avec un risque d'envahissement ganglionnaire supérieur à 10% selon les tables de Partin doivent également avoir un curage ganglionnaire (Annexe 2).

Lorsqu'une prostatectomie est réalisée et qu'un curage ganglionnaire est indiqué, celui-ci doit comporter au moins 10 ganglions.

Avant une radiothérapie ou une curiethérapie, un curage ganglionnaire doit être discuté selon le stade initial de la maladie (8). Le résultat du curage modifie l'attitude

thérapeutique (volumes d'irradiation, introduction et durée de l'hormonothérapie, contre-indication à la curiethérapie exclusive).

1.4.6 Scintigraphie osseuse

Le CaP est un cancer ostéophile. La scintigraphie osseuse est l'examen de référence pour la détection des métastases osseuses. Cet examen est peu spécifique (70%). Des examens complémentaires d'imagerie (radiographies standards, IRM ou scanner) doivent être réalisés s'il existe à la scintigraphie des fixations douteuses. Une biopsie osseuse est parfois nécessaire si le doute persiste.

Le bilan d'extension des patients atteints d'un cancer de prostate de risque élevé doit comprendre une scintigraphie osseuse. Elle est recommandée pour les cancers de prostate classé T2b, des valeurs de PSA dépassant 10 ng/ml ou s'il existe un contingent de grade 4 sur les biopsies prostatiques (8,11).

1.4.7 Tomographie par Emission de Positons scanner

La Tomographie par Émission de Positons (TEP scan) au fluorure de sodium (FNa) est un examen plus sensible que la scintigraphie osseuse pour la détection de métastases osseuses. Son intérêt est discuté par rapport à une scintigraphie osseuse compte-tenu de son coût et du bénéfice clinique attendu. Il peut être réalisé lors d'un doute sur une lésion osseuse isolée dans le bilan d'extension ou dans le suivi.

Le TEP-scan à la choline (^{18}F -Fluorocholine) est un examen utile pour rechercher des métastases osseuses, ganglionnaires ou viscérales. Il permet de détecter des ganglions métastatiques si leur taille est supérieure à 5 mm. Lors de la récurrence biochimique, le TEP-scan à la choline peut identifier le foyer de récurrence dès que le PSA est supérieur à 2 ng/mL. Il peut ainsi différencier une rechute locale d'une rechute métastatique ganglionnaire ou osseuse. Cet examen est principalement indiqué dans le bilan d'une récurrence biologique après un premier traitement local ou lors d'une résistance à la castration médicale chez un patient dont l'espérance de vie permet d'envisager un traitement loco-régional de rattrapage (si récurrence locale ou oligométastases).

1.5 Facteurs pronostiques

1.5.1 Les facteurs anatomopathologiques

Le score de Gleason :

Le score de Gleason créé en 1966, redéfini en 2005, permet de grader les cancers de la prostate selon leur différenciation. A partir de critères architecturaux, 5 classes sont définies. Elles correspondent à différents degrés de différenciation. L'adénocarcinome bien différencié (grade 1) ressemble microscopiquement aux glandes normales. Inversement, un cancer très peu différencié (grade 5) n'a ni l'architecture ni les fonctions sécrétoires des glandes normales (**Figure 1**).

Le score de Gleason est un score histopronostique utilisé pour tous les adénocarcinomes prostatiques. Plus le score est élevé, plus la tumeur est indifférenciée et agressive. Il est corrélé au stade d'extension tumoral. Le score de Gleason > 7 et la présence d'un grade 4 ou 5 majoritaire sont des facteurs prédictifs de récurrence clinique ou biologique après traitement.

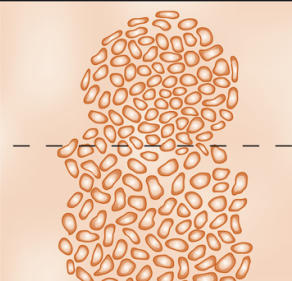
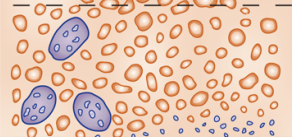
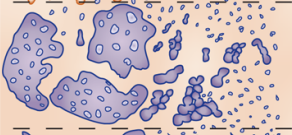
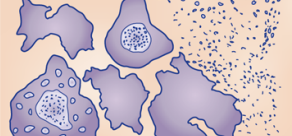
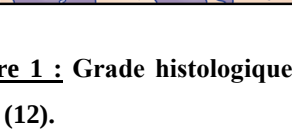
1		Grade 1 : Nodule bien limité, regroupant des glandes uniformes, proches mais séparées, rondes ou ovales, de taille moyenne.
2		Grade 2 : Nodule assez bien limité, avec une infiltration minimale à la périphérie, formé de glandes moins rangées et moins uniformes que le grade 1.
3		Grade 3 : Glandes plus petites que dans le grade 1 et 2, infiltrantes et disposées entre les glandes non tumorales, de taille et de forme variables. Petits nodules cribriformes bien limités.
4		Grade 4 : Glandes microacinaires fusionnées. Glandes mal définies avec lumière glandulaire mal formée. Glandes cribriformes et de grandes tailles ou aux contours irréguliers. Glandes d'aspect gloméruloïde.
5		Grade 5 : Pas de différenciation glandulaire. Tumeur avec architectures massives, en travées ou formées de cellules isolées. Comédocarcinome avec nécrose centrale entourée par des massifs cribriformes ou papillaires.

Figure 1 : Grade histologique de Gleason selon l' International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 (12).

Score de Gleason sur prostatectomie :

Le score de Gleason sur prostatectomie s'établit en additionnant les 2 grades les plus représentés. S'il existe un haut grade minoritaire (grade 4 ou 5) par rapport aux 2 autres grades, il est défini comme grade tertiaire mais n'est pas inclus dans le calcul du score de Gleason.

Score de Gleason sur biopsies :

Le score de Gleason sur biopsies est la somme du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif (10). Les grades 4 ou 5 doivent être pris en compte dès qu'ils représentent 5% du volume tumoral. Il varie théoriquement de 2 à 10, en pratique de 6 à 10. Les grades tumoraux 1 et 2 sont peu ou pas présents dans les cancers de la zone périphérique.

Les recommandations de l'« International Society of Urological Pathology » (ISUP) ont modifié en 2005 le score de Gleason sur biopsies. Le grade 4 est ainsi défini par un aspect de fusion glandulaire (initialement, seul critère le définissant), par la présence de glandes pauvrement formées à lumière mal visible, de glandes cribriformes ou de lésions gloméruloides (12).

Les infiltrations péri-nerveuses (IPN)

Pour certains auteurs, la présence d'infiltrations péri-nerveuses sur les biopsies prostatiques est un facteur prédictif d'extension extra-prostatique (13). De nombreuses études suggèrent que l'IPN sur biopsies est un marqueur pronostique de récurrence après prostatectomie ou radiothérapie externe (14). Néanmoins, il n'y a pas de consensus sur la valeur pronostique indépendante de l'IPN après curiethérapie prostatique (14,15).

Le volume tumoral

L'examen anatomo-pathologique des biopsies permet également de préciser le caractère uni ou bilatéral du cancer, l'infiltration ou le dépassement de la capsule prostatique.

Le nombre de biopsies positives et la longueur de l'infiltration tumorale sur les carottes biopsiques permettent également d'estimer le volume tumoral. Ces 2 facteurs sont corrélés à un taux de récurrence tumorale plus élevé après un traitement localisé (16,17). Le pourcentage de biopsies positives est également corrélé à l'envahissement ganglionnaire (18). Certaines équipes ont montré qu'un pourcentage de biopsies positives supérieure à 33% ou 50% était un facteur de mauvais pronostic (8).

Envahissement ganglionnaire N

L'envahissement ganglionnaire est un facteur de mauvais pronostic après traitement (19).

1.5.2 Les facteurs cliniques

Les données du TR sont corrélées au risque de récurrence après traitement local (cf paragraphe 1.4.1).

1.5.3 Les facteurs biologiques

La valeur du PSA initial et la cinétique du PSA sont des facteurs pronostiques indépendants de l'évolution du cancer de la prostate. La vélocité et le temps de doublement du PSA sont corrélés à l'agressivité tumorale. Le nadir du PSA inférieur à 0,5 ng/mL après radiothérapie ou curiethérapie est un facteur de bon pronostic (20,21).

1.5.4 Les facteurs d'imagerie

L'IRM permet de détecter un envahissement extra-capsulaire ou un envahissement des vésicules séminales. Les séquences de diffusion peuvent mettre en évidence des cancers

prostatiques agressifs : plus le coefficient de diffusion apparent (ADC) est bas, plus le score de Gleason est élevé (22).

1.5.5 Les facteurs liés au traitement

Pour chaque option thérapeutique, des facteurs pronostiques ont été identifiés.

Après prostatectomie radicale, les facteurs pronostiques identifiés sont le score de Gleason, le statut des limites d'exérèse, la localisation des foyers tumoraux (zone de transition ou périphérique), l'existence d'une invasion lympho-vasculaire ou d'un envahissement ganglionnaire (nombre et diamètre de la plus grande métastase) (23).

Les facteurs pronostiques spécifiques de réponse à la curiethérapie identifiés sont les paramètres dosimétriques per et post-implantation (15,24–26). En effet, une augmentation de la D90 (Dose couvrant 90% du volume) entre 180 et 200 Gy (Gray) permet un meilleur contrôle biologique et une meilleure réponse tumorale histologique validée par contrôle biopsique (26).

1.6 Classification des cancers localisés de la prostate

Le taux de PSA pré-thérapeutique, le stade clinique T et le score de Gleason permettent de classer les cancers prostatiques en 3 groupes de risque évolutif : faible, intermédiaire et haut risque. Cette classification est appelée la classification de D'Amico. Elle évalue le risque de rechute biologique 10 ans après un traitement local (**Tableau 3**) (27).

Tableau 3 : Classification de D'Amico.

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique T	≤ T2a	T2b	T2c
Score de Gleason	et ≤ 6	et/ou 7	ou > 7
PSA sérique (ng/mL)	et ≤ 10	et/ou >10 et ≤ 20	ou > 20

PSA : Prostate Specific Antigene.

La classification du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) définit les CaP de risque intermédiaire selon les critères suivants : stade T2b ou T2c, score de Gleason ≤ 7 et/ou PSA entre 10 et 20 ng/mL (28).

Les CaP de risque intermédiaire avec un score de Gleason à 7 regroupent des tumeurs avec des profils évolutifs pouvant s'apparenter au faible risque (Gleason 3+4), d'autres s'apparentant au groupe à haut risque (Gleason 4+3) (8).

Récemment, certaines équipes ont montré que les cancers prostatiques de groupe intermédiaire pouvaient être séparés en 2 sous catégories dont l'évolution est bien distincte :

- risque intermédiaire « favorable » : cancers avec un score de Gleason ≤ 7 (3+4), un pourcentage de biopsies positives $< 50\%$ et un seul des critères suivants : T2b/T2c ou Gleason 7 ou taux de PSA entre 10 et 20 ng/mL.
- risque intermédiaire « défavorable » : cancer avec un score de Gleason à 7 (4+3) ou plus de 50% de biopsies envahies ou plusieurs critères le classant en risque intermédiaire (29–31).

1.7 Traitements curatifs des cancers localisés de la prostate

1.7.1 Stratégies thérapeutiques selon le risque

Les traitements curatifs des cancers localisés de la prostate sont proposés aux patients dont l'espérance de vie est supérieure ou égale à 10 ans. La stratégie thérapeutique est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Elle dépend de plusieurs facteurs :

- du profil du patient : âge et co-morbidités
- des caractéristiques du cancer, notamment le risque selon la classification de D'Amico
- des caractéristiques locales : volume prostatique, existence ou non de troubles mictionnels
- des préférences du patient.

Les troubles mictionnels, le volume prostatique, le risque d'incontinence urinaire et les troubles sexuels sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique. Lorsqu'il existe

plusieurs possibilités, c'est le patient qui choisit un type de traitement après avoir été informé des bénéfices et des risques de chaque option.

Le **Tableau 4** ci-dessous résume les options thérapeutiques selon le risque de D'Amico.

Tableau 4 : Options thérapeutiques à visée curative selon le stade tumoral.

Tumeur localisée à faible risque	Traitement standard*^μ [£] : -Prostatectomie radicale (curage ganglionnaire optionnel) -Curiethérapie prostatique par implants permanents d'iode 125 -Radiothérapie externe (≥74 Gy) Option* : -Ultrason Focalisé de haute fréquence (HIFU) En cours d'évaluation* : -Cryothérapie -Thérapie focale
Tumeur localisée à risque intermédiaire	Traitement standard*^μ [£] : -Prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire recommandé -Radiothérapie exclusive avec escalade de dose 76-80 Gy (RCMI et IGRT) -Radiothérapie conventionnelle 70-76 Gy + hormonothérapie courte (4-6 mois) Option* [£] : -Radiothérapie externe + boost par curiethérapie bas débit (iode 125) ou haut débit (iridium 192) En cours d'évaluation : -HIFU* -Cryothérapie* -Curiethérapie bas débit (iode 125) ou haut débit (iridium 192) pour certains cancers de risque intermédiaire*^μ -Thérapie focale
Tumeur localise à haut risque	Traitement standard*^μ : -Prostatectomie totale avec curage ganglionnaire possible pour certains cT3aN0M0 -Radiothérapie externe + hormonothérapie longue (2-3 ans) Option* [£] : -Radiothérapie externe + boost par curiethérapie bas débit (iode 125) ou haut débit (iridium 192) + hormonothérapie longue (2-3 ans)
*Recommandations Françaises (SFRO/AFU 2013) (8); ^μRecommandations Françaises (HAS 2012) (7); [£]Recommandations européennes (EAU 2014) (10); ^μRecommandations américaines (ABS 2012) (1).	

ABS : American Brachytherapy Society; AFU : Association Française d'Urologie; EAU : European Association of Urology; HAS : Haute Autorité de Santé ; IGRT : Radiothérapie guidée par l'image ; RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. SFRO : Société Française de Radiothérapie Oncologie.

Après chirurgie, des traitements adjuvants peuvent être indiqués selon les résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire (hormonothérapie et/ou radiothérapie) (32).

1.7.2 Prise en charge des cancers localisés de risque intermédiaire

1.7.2 a) Place de la prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale consiste à l'exérèse totale de la prostate et des vésicules séminales. En l'absence de contre-indication chirurgicale, elle est proposée aux patients âgés de moins de 70 à 75 ans. Dans le cas des CaP de risque intermédiaire, la prostatectomie doit s'accompagner d'un curage ganglionnaire. Il existe plusieurs voies d'abord chirurgicales : voie ouverte rétro-pubienne, voie périnéale, voie laparoscopique assistée ou non par un robot. Aucune n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport à une autre en terme de contrôle carcinologique.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire permet de déterminer si un traitement adjuvant est indiqué. Le traitement complémentaire peut être une radiothérapie et/ou une hormonothérapie (8,32).

1.7.2 b) Place de la radiothérapie externe

Les cancers localisés de la prostate de risque intermédiaire « favorable » peuvent être traités par une radiothérapie externe conformationnelle tridimensionnelle limitée à la loge prostatique et aux vésicules séminales. Pour les cancers de risque intermédiaire « défavorable », on réalise une irradiation de loge prostatique et des vésicules séminales ainsi qu'une irradiation pelvienne.

La Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI) guidée par l'image (IGRT) permet une augmentation de dose sur le volume cible tout en protégeant les tissus avoisinants. La durée moyenne de traitement est de 7 à 8 semaines. Les séances sont quotidiennes (5 jours par semaine).

La radiothérapie peut être réalisée :

- Soit avec une dose conventionnelle de 70-76 Gy délivrée par fraction de 1,8 à 2 Gy, associée à une hormonothérapie courte (≤ 6 mois)

- Soit avec une augmentation de dose à 76-80 Gy grâce à la RCMI et l'IGRT en monothérapie pour les cancers de risque intermédiaire « favorable » ou en association à une hormonothérapie courte pour les cancers de risque intermédiaire « défavorable ».

1.7.2 c) Place de la curiethérapie à bas débit de dose

La curiethérapie interstitielle à l'iode 125 ou au palladium 103 consiste à implanter définitivement des grains d'iode radioactifs dans la prostate par voie transpérinéale, sous contrôle échographique (voie endorectale).

La curiethérapie prostatique exclusive peut être indiquée dans le traitement de cancer prostatique localisé de risque intermédiaire avec un bon pronostic (« favorable »). Dans ces cas, une IRM prostatique doit être réalisée afin d'éliminer une extension extra-prostatique (8). La curiethérapie peut être associée ou non à une radiothérapie externe.

1.7.2 d) Place de la curiethérapie haut débit à l'iridium 192

La curiethérapie prostatique à haut débit de dose délivre une radiothérapie interne temporaire par la mobilisation d'une source d'iridium 192 (délivrant une dose ≥ 12 Gy/h) à l'intérieur de vecteurs intra-prostatiques. Ces derniers sont placés par voie transpérinéale et sous contrôle échographique endorectale. Elle se déroule en une ou plusieurs fractions.

Cette curiethérapie est indiquée en complément de la radiothérapie externe pour les cancers de prostate de risque intermédiaire.

1.7.2 e) Place de l'hormonothérapie

L'hormonothérapie bloque l'action stimulante de la testostérone sur les cellules prostatiques cancéreuses. Il existe différentes classes thérapeutiques d'hormonothérapie : les agonistes de la LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone), les antagonistes de la

LH-RH, les anti-androgènes stéroïdiens et non stéroïdiens. Les plus utilisés sont les agonistes ou les antagonistes de la LH-RH. Ils sont administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Le premier mois de traitement, la prescription d'anti-androgènes *per os* est associée aux agonistes de la LH-RH pour éviter l'effet *flare up* (augmentation transitoire de la testostéronémie observée lors de l'initiation du traitement).

Dans le cas des cancers localisés de risque intermédiaire, l'hormonothérapie peut être associée à une irradiation (8). La durée recommandée est de 6 mois. Elle peut également être associée à une curiethérapie afin de réduire le volume prostatique (diminution d'environ 40%). L'hormonothérapie est dite cyto-réductrice.

1.7.2 f) Place des autres traitements

Cryothérapie :

La cryothérapie consiste à appliquer systématiquement deux cycles de congélation brutale (-40°C), séparés par une phase de décongélation. Ceci permet d'obtenir une destruction des cellules cancéreuses. Au cours de ce traitement, des aiguilles poreuses sont introduites dans la prostate par voie trans-périnéale sous contrôle échographique. La première étape consiste à utiliser du gaz argon pour la congélation, suivi d'une injection d'Hélium pour le réchauffement des tissus. Enfin, une nouvelle phase de congélation est réalisée. La cryothérapie est en cours d'évaluation.

Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) :

Le traitement du cancer localisé de la prostate par HIFU consiste à détruire les cellules cancéreuses en faisant chauffer la prostate avec des ultrasons focalisés de haute intensité.

Dans la prise en charge des cancers prostatiques, le traitement par HIFU peut être indiqué pour traiter l'ensemble de la glande. L'appareil de traitement est appelé Ablatherm®. Il est introduit dans le rectum le temps de l'opération.

Selon l'AFU, ce traitement peut être proposé à des patients âgés de plus de 70 ans dont l'espérance de vie est d'au moins 7 ans. Les caractéristiques du cancer doivent être les

suivantes : stade clinique T1- T2N0M0, score de Gleason ≤ 7 (3+4), valeur de PSA < 15 ng/ml, volume prostatique $< 50 \text{ cm}^3$ et volume tumoral limité (moins de quatre zones prostatiques atteintes sur 6) (8).

Selon l'EAU, les indications potentielles de l'HIFU sont les cancers de risque intermédiaire avec un volume prostatique $< 40 \text{ cm}^3$ (10).

Traitements focaux :

Le traitement partiel ou focal de la glande est un nouveau concept de traitement du cancer de la prostate. En France, il est en cours d'évaluation dans le cadre d'étude prospective. L'index tumoral est défini par le résultat des biopsies et de l'IRM multiparamétrique.

1) HIFU focale :

Plus récemment, l'appareil Focal one® a été conçu pour réaliser des traitements focaux (hémi-glande) guidés par l'imagerie IRM.

2) Photothérapie dynamique focale :

La photothérapie dynamique à visée vasculaire a pour principe de détruire une zone cible en associant une molécule photosensibilisante avec de la lumière à une longueur d'onde spécifique en présence d'oxygène.

La procédure est réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale. Le chirurgien plante des aiguilles dans la zone tumorale de la prostate à travers le périnée sous contrôle échographique (voie endorectale). Dans chaque aiguille, une fibre optique acheminant un laser va être introduite. Après l'injection d'un produit photosensibilisant, les fibres lasers sont activées de manière élective pour détruire avec une grande précision les foyers cancéreux.

3) Autres : Cryothérapie focale, curiethérapie focale....

II- CURIETHERAPIE PROSTATIQUE A L'IODE 125

2.1 Evolution des techniques

Depuis les années 80, la curiethérapie prostatique avec implantation permanente de grains radioactifs se développe en Europe et aux Etats-Unis.

A partir de 1986, l'implantation par voie périnéale s'effectue sous contrôle échographique transrectale.

Dès les années 90, la technique a évolué grâce à l'amélioration de l'imagerie, la reconstruction tridimensionnelle de la prostate et le développement des logiciels de dosimétrie. Désormais, le calcul de la distribution de doses et la visualisation d'histogrammes « dose-volume » peuvent se faire en per-opératoire, au fur et à mesure de la mise en place des grains.

En France, les premières implantations ont eu lieu en 1998.

2.2 Principe

La curiethérapie interstitielle à l'iode 125 du CaP est une irradiation à bas débit de dose. Elle consiste à implanter de manière permanente des grains radioactifs d'iode 125 dans la prostate. Le débit de dose est $< 2 \text{ Gy/h}$. La dose de rayonnement émis par les grains décroît très rapidement au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la source radioactive. Ceci a l'avantage de limiter les effets secondaires sur les tissus avoisinants (rectum et vessie). Ils perdent une grande partie de leur propriété radioactive au bout de quelques mois (demi-vie de 60 jours). La radioactivité résiduelle est négligeable un an environ après l'implantation.

La curiethérapie prostatique a lieu dans un bloc opératoire non protégé sous anesthésie générale ou rachi-anesthésie. Les grains d'iode 125 sont introduits par voie transpérinéale sous contrôle échographique. Une **dosimétrie pré-implantation** (appelée aussi **prévisionnelle**) est réalisée soit quelques jours avant la curiethérapie (étape « en deux temps »), soit lors de l'intervention (étape « en un temps », dite en temps réel). Lors de cette pré-planification, la prostate est reconstruite en trois dimensions par échographie. La dosimétrie prévisionnelle indique la position des aiguilles (creuses, permettant l'insertion des

grains) et des grains à implanter. La dosimétrie est ajustée en cours d'intervention selon la localisation réelle des aiguilles transpérinéales et des grains d'iode 125 (**dosimétrie per-opératoire**). Un contrôle scopique est réalisé à la fin de l'intervention pour vérifier la qualité de l'implantation. Un scanner est pratiqué soit le lendemain de l'implantation (**dosimétrie post-opératoire à J1**), soit à environ un mois environ après l'implantation pour contrôler l'emplacement des grains (**dosimétrie post-opératoire à J30**). Le volume cible est la glande prostatique dans sa globalité (le cancer de la prostate est fréquemment multifocal). Les organes à risque sont la vessie, l'urètre et le rectum.

2.3 Indications

La curiethérapie exclusive à l'iode 125 est réservée aux cancers de prostate de bon pronostic. Elle peut être étendue aux formes intermédiaires de pronostic favorable.

Les sociétés savantes françaises (SFRO et AFU), européennes (ESTRO et EAU) et américaines (ABS) ont validé la curiethérapie à l'iode 125 dans le traitement des cancers de prostate de faible risque (1,8,10,11,33). Selon les recommandations ABS, l'hormonothérapie peut être associée à la curiethérapie afin de diminuer le volume prostatique (hormonothérapie dite cytoréductrice).

Un sous-groupe de patients atteints de cancer de risque intermédiaire « favorable » (Grade 3 prédominant, $\leq 33\%$ ou 50 % de biopsies positives et un seul des critères suivant : score de Gleason à 7, PSA entre 10 et 20 ng/mL, stade clinique T2b-T2c) peuvent être traités par curiethérapie exclusive (1,7,8). Une IRM pelvi-prostatique est réalisée afin de valider l'indication de la curiethérapie en éliminant une extension extra-prostatique ou aux vésicules séminales

La radiothérapie externe avec boost par curiethérapie à l'iode 125 est une option pour les tumeurs de risque intermédiaire et de haut risque. Ce traitement peut être exclusif ou associée à une hormonothérapie dont la durée varie selon le stade tumoral (1).

2.4 Contre-indications

Les contre-indications absolues et relatives à la curiethérapie sont répertoriées dans le **Tableau 5** (1,8,33).

Tableau 5 : Contre-indications absolues et relatives de la curiethérapie à l'iode 125.

Contre-indications absolues:
-Espérance de vie <10 ans* [£] -Co-morbidités importantes contre-indiquant l'anesthésie générale ou la rachi-anesthésie* -Métastases à distance* -Chirurgie rectale avec amputation empêchant le suivi par échographie endo-rectale* -Résection trans-urétrale de prostate (RTUP) importante* [£] -Ataxie-télangiectasies*
Contre-indications relatives:
-Un score « International Prostate Symptom Score » (IPSS) > 18-20* ^{££} -Antécédents de radiothérapie pelvienne* -Antécédents de RTUP* ^{££} -Existence d'un lobe médian de grande taille* [£] -Volume prostatique ≥ 50-60 cm ³ au moment de la curiethérapie* ^{££} -Maladie inflammatoire*
*Recommandations Américaines (ABS) (1); [£] Recommandations Européennes (EAU/ESTRO/EORTC) (11); ^{££} Recommandations Française (SFRO/AFU) (34).

ABS : American Brachytherapy Society; AFU : Association Française d'Urologie; EAU : European Association of Urology; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESTRO : European Society for Radiotherapy and Oncology; SFRO : Société Française de Radiothérapie Oncologie.

Les troubles mictionnels pré-existants sont une contre-indication relative à la curiethérapie à l'iode 125. En effet, les patients symptomatiques avant traitement sont plus à risque d'avoir une altération importante de leur qualité de vie urinaire. Le score « International Prostate Symptom Score » (IPSS) permet d'évaluer la fonction urinaire. Il est calculé à partir d'un auto-questionnaire (7 questions sur les symptômes irritatif et obstructif). La toxicité urinaire chronique est dépendante des symptômes urinaires avant curiethérapie. Le seuil de l'IPSS déconseillé pour la curiethérapie n'est pas consensuel. Les sociétés savantes européennes et américaines conseillent de réaliser la curiethérapie avec un score IPSS ≤ 12. Certaines équipes expérimentées peuvent la réaliser si le score est inférieur à 20 (1,11,33).

Les antécédents de résections trans-urétrales de prostate (RTUP) sont des contre-indications relatives à la curiethérapie. Elles peuvent augmenter le risque d'incontinence et de toxicité urinaire notamment si elles ont été réalisées dans les 3 à 6 mois précédant la curiethérapie. Les larges RTUP sont une contre-indication à la curiethérapie en raison du risque de dosimétrie sub-optimale par limitation de la mise en place de grains d'iode 125. Le

traitement par curiethérapie de patients avec des antécédents de RTUP doit être réservé aux équipes expérimentées.

Le volume prostatique peut parfois être un facteur limitant la curiethérapie, aussi bien au niveau technique qu'au niveau de la morbidité urinaire. Il est conseillé de traiter des patients avec un volume prostatique inférieur à 50–60 cm³. Sinon, il peut être réduit par une hormonothérapie (dite de cytoréduction) néo-adjuvante au traitement. Un volume supérieur à 60 cm³ est une contre-indication relative ; si la curiethérapie est réalisée malgré tout, elle doit être pratiquée par une équipe expérimentée (1).

Les recommandations européennes de 2015 déconseillent de réaliser une curiethérapie si plus de 50% des biopsies prostatiques sont envahies par la lésion cancéreuse (33).

2.5 Critères dosimétriques utilisés pour une curiethérapie exclusive

2.5.1 Dosimétrie per-opératoire

Les critères dosimétriques sont définis selon les recommandations de l'ESTRO/EAU/EORTC (35).

Définition des volumes cibles

Le volume tumoral (« Gross Tumor Volume » ou **GTV**) correspond à la lésion cancéreuse prostatique. Elle doit être délinée dès que cela est possible en tenant compte des résultats de l'IRM et de l'histologie.

Le volume cible anatomo-clinique (« Clinical Target Volume » ou **CTV**) correspond à l'ensemble de la prostate associé ou non à une marge de sécurité de 3 mm autour de la capsule sauf dans sa partie postérieure (**Figure 2**).

Le volume cible prévisionnel (« Planning Target Volume » ou **PTV**) est défini par le CTV associé à une marge prenant en compte les incertitudes liés au mouvement de l'organe et au traitement. Dans le cas de la curiethérapie avec dosimétrie en temps réel, le PTV est égal au CTV car l'implantation intra-prostatique des grains iodes 125 permet de s'affranchir des marges liées aux mouvements internes de la prostate et aux incertitudes de repositionnement.

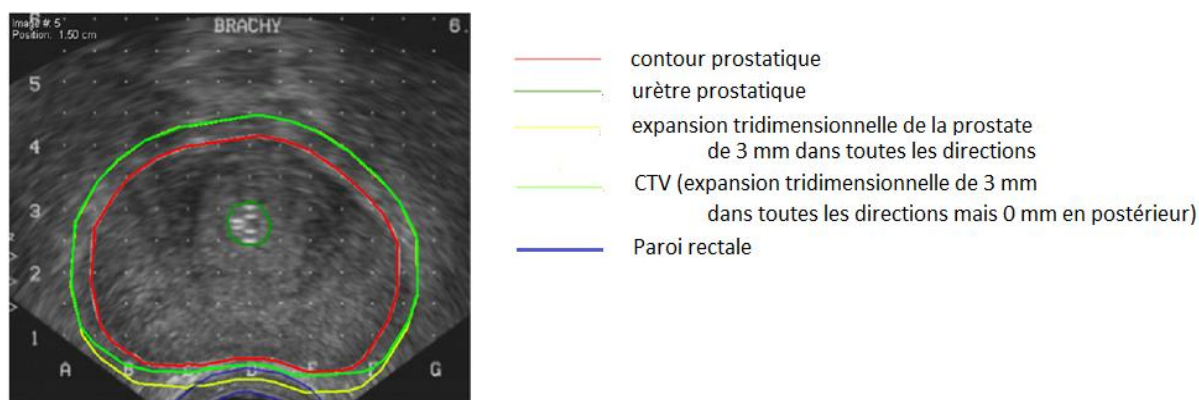


Figure 2 : Délimitation du « Clinical Target Volume » (CTV) sur une coupe échographique de prostate au cours d'une curiethérapie (35).

Définition des organes à risques (OAR)

L'ensemble de **l'urètre prostatique** est délinée de la base à l'apex de la prostate. Sur les coupes échographiques, sa délinéation est facilitée par la présence de la sonde urinaire.

La partie antérieure du **rectum** est délinée sur les coupes échographiques et correspond à la partie visible en regard de la sonde d'échographie. Le rectum est défini par la délinéation de sa paroi externe et interne. Néanmoins, il n'y a pas de consensus. Certains recommandent de délinéer uniquement la paroi externe.

Dose de prescription et Paramètres dosimétriques étudiés

Selon les recommandations de l'ABS, la dose de prescription (DP) portant sur le CTV prostate avec une marge de 3 mm peut varier entre 140 et 160 Gy (1). En 2000, les recommandations européennes conseillent une DP à 145 Gy (11).

Concernant la prostate, les paramètres dosimétriques étudiés sont les suivants :

- La **D90**, exprimée en Gray, est la dose minimum délivrée sur 90 % du CTV.
- Le **V100**, le **V150** et le **V200** sont les pourcentages du volume de la prostate (CTV) recevant respectivement au moins 100 %, 150% et 200% de la dose prescrite.

Concernant les organes à risques, les paramètres dosimétriques étudiés sont les suivants :

► Rectum :

- La **rd2cc**, la **rd1cc** ou la **rd0,1cc**, exprimées en Gray, sont les doses maximales reçues par respectivement 2cc, 1cc et 0,1cc du rectum.

- Le **rV100** est le volume de rectum recevant 100 % de la dose prescrite

► Urètre prostatique:

- Les **uD5, uD10 et uD30** (exprimées en Gray), sont les doses maximales reçues respectivement par 5%, 10% et 30% du volume de l'urètre.
- L'**uV200** est le volume de l'urètre recevant 200% de la dose prescrite.

Objectifs dosimétriques

Les objectifs selon les différentes recommandations sont répertoriés dans le

Tableau 6.

Tableau 6 : Objectifs dosimétriques per-opératoires selon les différentes sociétés savantes.

	ABS	ESTRO/EAU/ EORTC Et AAPM	ASTRO/ACR	Stock et Stone, Mount Sinai
DP (Gy)	140-160	145	140-160	160
CTV prostate	-D90 = 130-180 Gy -GTV >150% de la DP	-D90 >145 Gy -V100 ≥95% du CTV -V150 ≤50% du CTV	-V100 >95% -V150 <60% -V200% <20%	160< D90 <185 D90 >150%
Rectum	-rV100 <1cc	-rD2cc <145 Gy -rD0,1cc <200 Gy	-rV100 <1cc	-rV100 <1cc
Urètre	-uD5 <150% (210-240 Gy) -uD30 <125% (175-200Gy)	-uD10 <217,5Gy (ou 150% de la DP) -uD30 <188,5 Gy (ou 130% de DP)	-uV200 = 0	

AAPM : The American Association of Physicists in Medicine; ABS : American Brachytherapy Society; ACR : American College of Radiology; ASTRO : American Society for Radiation Oncology; CTV: Clinical Target Volume; DP : Dose de Prescription; EAU : European Association of Urology; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ESTRO : European Society for Radiotherapy and Oncology.

CTV prostate :

Les principaux objectifs dosimétriques sont les suivants :

- La **D90** doit être supérieure à 145 Gy (D90 >145Gy).
- Le **V100** doit être d'au moins 95% (V100 >95% du CTV).

Organes à risques :

► Rectum :

Les principaux objectifs sont les suivants:

- La **rD0,1cc**, représentant approximativement la dose maximale reçue par le rectum (Dmax), doit être inférieur à 200 Gy ou 150% de la dose de prescription (ou 217,5 Gy).
- le **rV100% (exprimé en cc)** ne doit pas dépasser 1 cc.

► Urètre prostatique:

Le principal objectif à respecter est une **uD30** ne dépassant pas 130% de la dose de prescription (188,5 Gy).

Actuellement, il n'y pas de consensus sur l'activité et le nombre de grains d'iode 125 optimal pour la curiethérapie prostatique.

2.5.2 Dosimétrie à 1 mois

La dosimétrie post-opératoire permet d'évaluer la qualité de l'implant (25). Elle s'effectue sur un scanner non injecté centré sur la prostate à environ 30 jours (J30) du traitement. C'est le délai optimal pour que l'œdème prostatique lié au geste de curiethérapie disparaisse et ne modifie plus les structures anatomiques. Ce scanner permet d'évaluer le nombre de grains intra-prostatiques et extra-prostatiques (migration ou perte par les voies urinaires). Une nouvelle dosimétrie est alors réalisée. Elle est le reflet de la dose réellement délivrée au cours du traitement.

Définition des volumes cibles

- Le CTV correspond à l'ensemble de la prostate et le PTV correspond au CTV sans les marges.
- La paroi antérieure ou l'ensemble du rectum est délinéé.
- L'urètre n'est pas facilement visualisable sur la tomodensitométrie notamment en l'absence de sonde urinaire. Certaines équipes font un recalage échographique ou mettent en place une sonde avec du gel pendant l'examen scannographique.

Objectifs dosimétriques

Les paramètres à évaluer selon les différentes recommandations sont répertoriés dans le **Tableau 7**.

Tableau 7 : Paramètres dosimétriques à évaluer sur le scanner à J30.

	ABS	ESTRO/EAU/EORTC	ASTRO/ACR	AAPM
CTV prostate	-D90 -V100	-D90 -V100 -V150	-D90 $\geq$ 140 Gy -V100	-D90 -V100 -V150
Rectum	-rV100 <1,3cc	-rD2cc -rD0,1cc -rV100 (cc)	-rV100	-rD2cc
Urètre	-uV150 (cc) -uD5 (%) -uD30 (%)	-uD10 -uD0,1cc -uD5 -D30		-uD10

AAPM : The American Association of Physicists in Medicine; ABS : American Brachytherapy Society; ACR : American College of Radiology; ASTRO : American Society for Radiation Oncology; EAU : European Association of Urology; EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Les principaux objectifs dosimétriques à J30 sont les suivants :

- Pour la prostate, la **D90** doit être supérieure ou égale à 140 Gy
- Pour le rectum, le **rV100** doit être inférieur à 1,3cc

2.6 Evolution du PSA après curiethérapie

Le **nadir du PSA** est défini par la valeur du PSA la plus faible après traitement et à l'arrêt de l'hormonothérapie. Le « **bounce** » ou **rebond du PSA** est défini par une augmentation transitoire du PSA supérieur au nadir + 0,2ng/mL (valeur seuil le plus souvent retrouvée). Ce taux diminue spontanément sans traitement (36). Ce rebond pourrait être lié à des remaniements inflammatoires. Ce phénomène est fréquent et peut atteindre 40% dans certaines séries. Il peut survenir jusqu'à 12 à 36 mois suivant l'implantation. Il peut être considéré à tort comme une récurrence biochimique si ce taux dépasse le nadir + 2 ng/ml (37).

L'**échec biologique** est défini selon les critères de Phoenix : nadir du PSA + 2ng/mL (38). En cas d'élévation du PSA, un nouveau dosage est réalisé **3 à 6 mois** plus tard pour confirmer l'anomalie et éliminer un rebond du PSA.

2.7 Toxicités aiguë et tardive

La curiethérapie peut engendrer des troubles urinaires de type obstructif et/ou irritatif, des problèmes rectaux et des troubles sexuels.

Les symptômes urinaires les plus fréquents et de survenue précoce sont les **urétrites**, les **pollakiuries**, les **impériosités mictionnelles** et les **dysuries**. Ils surviennent dans les jours suivant l'implantation et peuvent persister plusieurs mois suivant la procédure.

La **rétention aiguë d'urine** peut avoir lieu dans les semaines ou les mois qui suivent l'implantation. Ce risque varie de 1,5 à 22% (39). Les troubles mictionnels obstructifs pré-existants (score IPSS >20) ainsi qu'un volume prostatique important sont des facteurs favorisant la rétention urinaire. Les solutions thérapeutiques proposées sont la pose d'une sonde urinaire, l'auto-sondage ou la mise en place d'un cathéter sus-pubien. Si la rétention devient chronique, des incisions cervico-prostatiques à minima, voir une RTUP sont proposées le plus souvent à partir du 6^{ème} mois de surveillance. Une **sténose urétrale** tardive est parfois retrouvée à distance de la curiethérapie. Elle est traitée par dilatation si elle est symptomatique.

L'**incontinence urinaire** concerne 0 à 19% des patients (39). Pendant la période aiguë, il peut y avoir une incontinence urinaire par regorgement. Plus rarement, une incontinence urinaire d'effort ou totale peut apparaître. Celle-ci est favorisée par la réalisation d'une RTUP. Le risque est majoré si la RTUP est réalisée l'année qui suit l'implantation.

Les problèmes rectaux les plus fréquents sont les **rectites radiques** (0,5 à 21,4% des cas) (39). Les principaux symptômes sont les rectorragies, les diarrhées, les ténesmes et les douleurs rectales. Le diagnostic est fait par l'examen du rectum au cours d'une rectoscopie ou d'une coloscopie : une muqueuse rectale rouge, des télangiectasies ou des ulcérations peuvent être observées.

La curiethérapie permet à certains patients de conserver une **fonction érectile** satisfaisante. L'érection est possible pour 34 à 86% des patients dans les 6 premières années suivant l'implantation (39). Après l'implantation, certains patients décrivent des douleurs lors de l'orgasme, une anéjaculation ou une diminution du volume éjaculé (40).

II- PROBLEMATIQUE

Curiethérapie et cancer de risque intermédiaire

La curiethérapie interstitielle à l'iode 125 en monothérapie est un traitement validé dans la prise en charge des cancers de prostate de bas risque. La prise en charge par curiethérapie exclusive des CaP de risque intermédiaire est encore controversée.

Pour les cancers de bas risque, la survie sans récurrence biologique (SSRB) à 5 ans après curiethérapie est estimée entre 94% et 97% dans les séries les plus récentes (41–44). La SSRB à 10 ans varie entre 86% et 97%. Les résultats carcinologiques sont comparables aux données obtenues après prostatectomie radicale et radiothérapie externe.

Concernant les cancers de risque intermédiaire, les résultats carcinologiques sont inférieurs à ceux de bas risque. La SSRB à 5 ans varie de 61% à 97% et celle à 10 ans varie de 56,4% et 97,8% (30,41,42,44–51). Pourtant certaines études montrent que si les patients sont bien sélectionnés, la curiethérapie à bas débit de dose est prometteuse avec un SSRB de 87% à 94% à 5 ans. Les sous-groupes avec les meilleures réponses biologiques regroupaient des patients ayant un cancer avec une seule caractéristique du groupe intermédiaire (T2b/T2c ou $10 < \text{PSA} \leq 20$ ng/mL ou score de Gleason à 7), avec un score de Gleason 7 de grade 3 majoritaire et avec un nombre de biopsies positives $\leq 50\%$.

Ces résultats ont influencé certaines recommandations françaises, européennes et américaines. Certaines sociétés savantes (HAS, SFRO, AFU, ESTRO, EAU, ABS) ont élargi les indications de la curiethérapie exclusive au traitement des cancers de risque intermédiaire quand ils sont de « pronostic favorable » (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Indications de curiethérapie exclusive dans la prise en charge des cancers de risque intermédiaire.

HAS 2012 (7)	Les différentes options thérapeutiques des cancers localisés de risque intermédiaire sont : la prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé), la radiothérapie externe (+/- hormonothérapie) ou exceptionnellement la curiethérapie.
SFRO/AFU 2013 (8)	La curiethérapie est une option thérapeutique pour les tumeurs de la prostate à faible risque ou pour certaines tumeurs du groupe intermédiaire. Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico. Un seul facteur divergeant peut être accepté : -soit un taux de PSA compris entre 10 et 15 ng/mL, -soit la présence de grade 4 minoritaire en faible pourcentage La curiethérapie doit être réalisée sous couvert d'une IRM prostatique ne montrant pas d'extension extraprostatique. Une meilleure sélection conduit à tenir compte du nombre de biopsies positives, du pourcentage de biopsies positives (<50% et pour certains <33%) et de l'imagerie par IRM qui permet de confirmer le stade et l'éligibilité (volume prostatique).
EAU 2013 et 2016 (9,52)	<u>Guidelines 2013 :</u> La curiethérapie en monothérapie est indiquée pour les cancers de faible risque avec les critères suivants: -stade clinique cT1c-T2aN0M0 -score de Gleason ≤ 7 évaluée sur au moins 12 biopsies -PSA initial ≤ 10 ng/mL - $\leq 50\%$ de biopsies prostatiques positives -volume prostatique <50 ml -score IPSS ≤ 17 -Pas d'antécédent de RTUP <u>Guidelines 2016:</u> Pas d'indication.
ABS 2012 (1)	Certains patients de risque intermédiaire avec des caractéristiques de pronostic favorable (tel qu'un volume tumoral faible, un grade 3 majoritaire et une des caractéristiques le classant en risque intermédiaire) peuvent être traités par curiethérapie en monothérapie, sans radiothérapie externe complémentaire ou hormonothérapie.

ABS : American Brachytherapy Society; AFU : Association Française d'Urologie ; ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology; HAS : Haute Autorité de Santé ; SFRO: Société Française de Radiothérapie Oncologie ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ;PSA : Prostate Specific Antigen.

Modification du score de Gleason en 2005

Les recommandations de l' ISUP 2005 redéfinissent le score de Gleason sur biopsies (12). Dans notre étude, nous avons fait le choix de retenir les patients traités après 2006 : les comptes rendus anatomopathologiques prennent en compte cette nouvelle classification.

Evolution des techniques de curiethérapie

Les techniques de curiethérapie se sont modernisées. L'arrivée des nouveaux logiciels de dosimétrie permettent la reconstruction tridimensionnelle de la prostate et des organes à risque. La dosimétrie est réalisée en temps réel. Une escalade de dose sur l'index tumoral est possible en fusionnant les séquences IRM et en identifiant les zones positives du « mapping » biopsiques. Ces avancées permettent d'une part, une augmentation et une meilleure distribution de la dose ; d'autre part, un traitement personnalisé.

PARTIE 2 : ETUDE

I- OBJECTIFS

L'objectif principal est une évaluation rétrospective de la survie sans récurrence biologique des patients atteints de cancer prostatique à risque intermédiaire. Le traitement est une curiethérapie à l'iode 125 réalisée au CHU de Poitiers dans la période allant de janvier 2006 à décembre 2012.

Les objectifs secondaires sont l'étude de la toxicité urinaire, digestive et sexuelle.

II- PATIENTS ET METHODES

2.1 Sélection des patients

Du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2012, 702 patients ont été traités par curiethérapie avec implants d'iode 125 (associé ou non à une hormonothérapie), au CHU de Poitiers pour un cancer localisé de la prostate.

Tous les dossiers ont été préalablement discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire d'urologie. Le choix de la curiethérapie est exprimé par le patient après avoir reçu une information éclairée sur les différentes options thérapeutiques, leurs effets secondaires et leurs complications respectives.

Contre-indications à la curiethérapie au CHU de Poitiers

Les patients ayant l'une des caractéristiques suivantes n'étaient pas traités par curiethérapie :

- Espérance de vie inférieure à 10 ans
- Co-morbidités importantes contre-indiquant l'anesthésie générale ou la rachi-anesthésie
- Chirurgie rectale avec amputation empêchant le suivi par échographie endo-rectale
- De larges RTUP ou des RTUP réalisées il y a moins de 3 mois
- Ataxie-télangiectasies
- Métastases à distance
- Score IPSS >15 persistant après une hormonothérapie de cyto-réduction.

Critères de sélection dans l'étude

Seuls, les patients atteints d'un cancer localisé de la prostate et répondant aux caractéristiques suivantes ont été inclus :

- Adénocarcinome prostatique histologiquement prouvé, de risque intermédiaire (stade clinique T2b/T2c et/ou score de Gleason à 7 et/ou $10\text{ng/mL} < \text{PSA} < 20\text{ng/mL}$)
- Absence de métastases ganglionnaires, osseuses ou viscérales
- Traitement par curiethérapie prostatique exclusive par implant permanent d'iode 125, réalisé en temps réel et sous contrôle échographique (Dose de prescription : 160 Gy)
- Association ou non à une hormonothérapie

Le volume prostatique dépassant 50cm^3 n'est pas un critère d'exclusion.

Les patients atteints de CaP classé de risque intermédiaire uniquement pour une élévation du taux de PSA sont écartés de l'étude s'il existe un contexte de prostatite :

- Signes cliniques évocateurs
- Identification d'un germe à l'examen cytbactériologique des urines
- Augmentation du taux de PSA $>10\text{ng/mL}$ non confirmé par un second dosage du PSA réalisé avant curiethérapie.

Classification des cancers de prostate de risque intermédiaire

Les cancers prostatiques de groupe intermédiaire sont classés en 2 sous catégories :

- risque intermédiaire « favorable » présentant un score de Gleason ≤ 7 (3+4), un pourcentage de biopsies positives < 50% et un seul des critères suivants : T2b/T2c ou Gleason 7 ou PSA entre 10 et 20 ng/mL.
- risque intermédiaire « défavorable » présentant un score de Gleason à 7 (4+3) ou plus de 50% de biopsies envahies ou plusieurs critères le classant en risque intermédiaire (29).

Lors de la prise en charge initiale des patients, la distinction entre les cancers de risque intermédiaire « favorable » et « défavorable » n'existait pas. Lors de l'analyse des données, nous avons séparés les patients selon cette nouvelle classification.

2.2 Hormonothérapie

Le traitement par hormonothérapie peut être instauré pour une cytoréduction du volume prostatique (néo-adjuvant) ou devant des critères d'agressivité du cancer (néo-adjuvant ou adjuvant).

2.3 Curiethérapie à l'iode 125 au CHU de Poitiers

Tous les patients sont traités par curiethérapie interstitielle avec implants permanents d'iode 125 sous contrôle échographique et avec une dosimétrie en temps réel selon la procédure opératoire de Stock et Stone. Toutes les implantations sont réalisées par le même curiethérapeute. Les volumes cibles, les organes à risque, la dose de prescription et les critères de planification dosimétrique sont identiques à ceux des patients traités pour un CaP de bas risque.

2.3.1 Sources utilisées : Iode 125

Les grains d'iode 125 mesure 4 à 5 mm de long et 1 mm de diamètre (**Figure 3**). L'activité de chaque grain est d'environ 0,5 mCi. Leur demi-vie est de 60 jours. La société Bebig® est le fournisseur du CHU de Poitiers. Les grains ne sont pas liés entre eux.



Figure 3: Grains d'iode 125 utilisés pour la curiethérapie prostatique.

<http://www.iccreims.fr/les-traitements/la-curietherapie/de-prostate-par-grains/>

2.3.2 Protocole de curiethérapie interstitielle à l'iode 125

La curiethérapie se déroule en une seule étape. L'équipe de curiethérapie prostatique du CHU de Poitiers est composée d'un onco-radiothérapeute spécialisé en curiethérapie, de 2 radiophysiciens et de 3 manipulateurs.

2.3.2 a) Préparation préalable au traitement

Lors de la consultation prétraitement, le curiethérapeute réalise une échographie endorectale. Elle permet de définir le volume prostatique. Le résultat de cette étude volumétrique va déterminer le nombre de grains nécessaires à l'intervention.

Une IRM multiparamétrique est prescrite pour chaque patient en l'absence de contre-indication afin de réaliser une escalade de dose focale personnalisée sur l'index tumoral.

Dix jours avant la curiethérapie, le patient doit arrêter les anticoagulants et/ou les antiagrégants plaquettaires. Un relais par héparine de bas poids moléculaire peut être indiqué.

L'examen cytbactériologique des urines est réalisé quelques jours avant l'intervention. Il doit être négatif. Un lavement est effectué la veille et le matin même de l'intervention. Une antibioprophylaxie systématique (quinolones en l'absence d'allergie) est débutée le jour de l'intervention et poursuivie pendant 5 jours.

2.3.2 b) Implantation des grains d'iode 125

La curiethérapie prostatique a lieu au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Le patient est installé en position gynécologique.

La sonde d'échographie, fixée sur un support, est introduite dans le rectum. Elle a une mobilité dans le sens antéropostérieur. Les volumes cibles, les organes à risques ainsi que les aiguilles sont visualisées sur l'écran de l'échographe. Une grille périnéale de repérage, perforée et numérotée, est montée sur le stepper maintenant la sonde d'échographie. Les aiguilles seront introduites à travers cette grille (**Figure 4**).

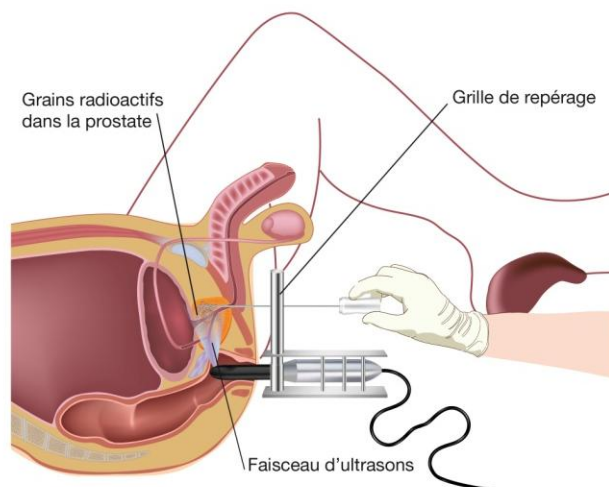


Figure 4: Schéma du dispositif d'implantation d'une curiethérapie de prostate par voie transpérinéale.
<http://prostanet.com/ma-vie-au-quotidien/les-traitements/la-curietherapie/>

Une première acquisition d'images échographiques de la base vers l'apex avec un pas de 5 mm permet de délimiter la prostate. Les organes à risque (paroi antérieure du rectum et urètre) sont délimités sur des coupes transversales. A l'aide du logiciel Variseed®, le physicien réalise une première dosimétrie appelée dosimétrie prévisionnelle. Ce premier plan d'implantation définit le nombre et la localisation des grains d'iode à planter par aiguille. Au moment de l'implantation, le calcul de la dose est réajusté au fur et à mesure, en temps

réel. Ceci permet d'adapter simultanément la position des aiguilles et des grains en fonction des courbes d'isodoses (**Figure 5**).

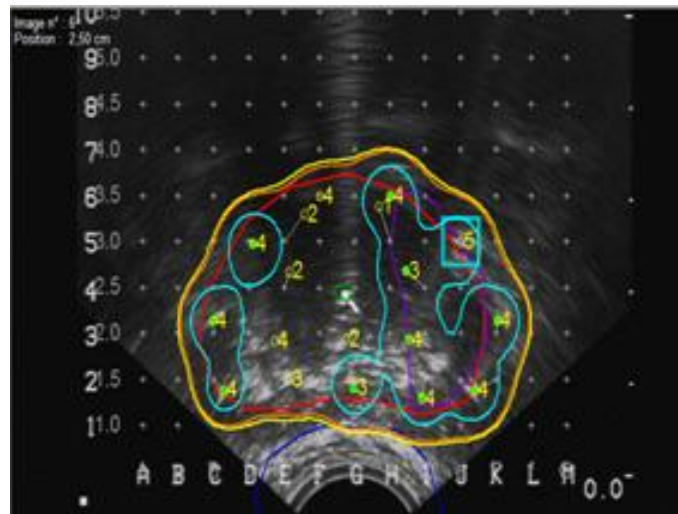


Figure 5 : Coupes échographiques avec dosimétrie lors d'une curiethérapie prostatique (chiffres en jaune : sources d'iode 125).

Le curiethérapeute implante les aiguilles périphériques en couronne à travers la grille périnéale, tous les centimètres et à environ 5 mm sous la capsule prostatique. Une nouvelle série d'images échographiques est réalisée, permettant de corriger la position des aiguilles de la dosimétrie initiale.

L'applicateur de Mick avec une cartouche de 15 grains maximum d'iode 125 est fixé à l'aiguille périphérique sélectionnée. Les grains d'iode sont déposés un par un manuellement et selon l'emplacement souhaité de la base vers l'apex prostatique, en retirant progressivement l'aiguille (3 à 5 grains implantés en moyenne). Lorsque les grains sont insérés, l'aiguille est enlevée. Le médecin prépare le chargement d'une autre aiguille (en suivant le sens des aiguilles d'une montre). A la fin de l'implantation de la couronne périphérique, la dosimétrie est ajustée par la définition des aiguilles centrales. Environ 75% des grains sont implantés dans la zone périphérique de la prostate.

Un contrôle scopique est effectué à l'issue du geste opératoire pour vérifier la qualité de l'implantation et pour s'assurer de l'absence de grains dans la vessie.

2.3.2 c) Dosimétrie per-opératoire

Le volume cible et les OAR sont délinéés par le curiethérapeute lors de l'implantation. Le PTV correspond à la glande prostatique sans marge. Les organes à risque sont l'urètre prostatique (visualisé grâce à la sonde d'échographie) et la paroi antérieure du rectum. La dose de prescription (DP) est de 160 Gy. L'isodose 160 Gy doit couvrir l'ensemble du PTV. Cette dose est retenue devant les très bons résultats obtenus par Stone et *al.* (53).

Les objectifs dosimétriques sont les suivants :

- La dose reçue par 90% du volume prostatique (D90) doit être comprise entre 160 et 180 Gy.

Concernant les organes à risque :

- La dose reçue par 30% de l'urètre prostatique (uD30) doit être inférieur à 150% de la dose prescrite (< 240 Gy).
- Le volume de rectum recevant 160 Gy (rV160Gy ou rV100) ne doit pas dépasser 1cc.

2.3.2 d) Suites opératoires

Après un court passage en salle de réveil, les patients sont transférés dans l'unité d'hospitalisation de curiethérapie (secteur protégé). L'ablation de la sonde urinaire a lieu deux heures après le retour de la salle de réveil ou le lendemain matin. La durée totale d'hospitalisation est de 12 à 24 h. L'ordonnance de sortie comporte une antibiothérapie (quinolones pour 5 jours) en systématique, un anti-inflammatoire non stéroïdien en l'absence de contre-indication et un alpha-bloquant à prendre si besoin. Un document concernant les règles de radioprotection est remis aux patients ainsi qu'une ordonnance de scanner pelvien (pour la dosimétrie post-opératoire) et de radiographie thoracique. Ces examens sont à réaliser un mois plus tard, date à laquelle les patients sont revus par le curiethérapeute.

2.3.3 Dosimétrie post-opératoire

Le scanner effectué environ 1 mois après l'implantation, permet de réaliser une nouvelle dosimétrie. Cette dosimétrie est calculée en utilisant le logiciel Variseed®. L'activité des grains lors de l'implantation est reportée dans la nouvelle étude dosimétrique.

La première étape consiste à recalculer manuellement les volumes délimités sur les coupes échographiques lors de l'implantation (prostate, urètre, paroi antérieure du rectum +/- GTV) sur les coupes scannographiques. Les contours des différents organes sont ajustés avec les outils de délimitation classique. Tous les volumes sont vérifiés par le curiethérapeute.

La seconde étape est l'identification semi-automatique des grains sur le scanner grâce à leur densité en unité Hounsfield (densité des grains très élevée). Le logiciel propose une première répartition des grains puis celle-ci est corrigée par le médecin et le physicien. Le nombre de grains perdus ou qui ont migré peut être apprécié. La dosimétrie peut être ensuite calculée par le logiciel dédié.

Les objectifs dosimétriques à J30 sont les suivants :

- La D90 doit être supérieure à 180 Gy
- La rV100 doit être inférieure à 1,3cc.

2.4 Recueil de données

Entre octobre 2015 et janvier 2016, les données ont été recueillies de manière rétrospective grâce au contenu des dossiers médicaux et du logiciel Télémaque. Tous les patients ont été contactés par téléphone pour connaître leur statut carcinologique en janvier 2016.

2.4.1 Données pré-opératoires et du traitement

Pour chaque patient, les données pré-opératoires recueillies sont les suivantes :

- les antécédents et l'âge au moment du traitement
- le stade clinique T initial (au TR)
- la valeur du PSA sanguin
- le volume prostatique évalué par échographie transrectale
- le compte-rendu anatomopathologique des biopsies prostatiques
- le bilan d'extension (imageries)

Concernant le traitement par curiethérapie, les informations recueillies sont les suivantes :

- la date du traitement
- les dosimétries per opératoire (J0) +/- post-opératoire (J30)
- le type d'hormonothérapie : néo-adjuvante ou non, classes thérapeutiques (anti-androgènes, agonistes LH-RH...)

Les données dosimétriques sont recueillies à partir des histogrammes doses volumes obtenus par le logiciel Variseed ® concernant :

- la prostate : D90 (J0 et J30), V100% (J0 et J30), V150% (J0 et J30), V200% (J0 et J30) et son volume à J0 et J30
- l'urètre : uD30 urètre (J0 et J30)
- le rectum : rV160 (J0 et J30), rD0,1cc (J0 et J30)
- l'activité des grains implantés (mCi), le nombre à J0 et à J30.

2.4.2 Suivi des patients

La **récidive biologique** est définie selon les critères de Phoenix (nadir du PSA + 2ng/mL) (38). Le « **bounce** » **du PSA** est défini par une augmentation transitoire du taux de PSA supérieure au nadir + 0,2ng/mL. En cas d'élévation du PSA, un nouveau dosage est réalisé **3 à 6 mois** plus tard pour confirmer l'anomalie et éliminer un rebond du PSA.

Le **suivi** est défini par le délai entre la date du traitement et la date de la récidive biologique. La date du dernier PSA est retenue si le patient n'a pas récidivé. Des consultations

médicales sont organisées en alternance entre le curiethérapeute et l'urologue 1 mois après le traitement, puis tous les 6 mois pendant 5 ans.

Le suivi médical dans le service de curiethérapie a lieu à 1 mois de l'implantation, à 1 an puis tous les ans jusqu'à la cinquième année. A chaque consultation, le curiethérapeute vérifie le taux de PSA. Il évalue les symptômes urinaires, la toxicité digestive et la fonction sexuelle, ceux-ci à partir de l'interrogatoire et de l'auto-questionnaire visant la qualité de vie du patient. Dès la sixième année, le patient doit envoyer une fois par an le taux de PSA et l'auto-questionnaire au curiethérapeute.

La **toxicité aigue** est définie comme l'ensemble des troubles urinaires, digestifs ou sexuels engendrés par le traitement et survenant dans les 6 premiers mois suivant l'implantation. La **toxicité chronique** est définie par les symptômes survenant au-delà de 6 mois. Les toxicités sont évaluées selon les critères du « Common Terminology Criteria for Adverse Events » version 4.0 (CTC AE v4.0) (Annexes 3 et 4). Ces toxicités sont réparties en 5 grades :

- Grade 1 : léger, asymptomatique ou symptômes légers ne nécessitant pas de traitement ;
- Grade 2 : modéré, nécessitant un traitement médical local ou non invasif ;
- Grade 3 : sévère, nécessitant une procédure interventionnelle (RTUP ou photocoagulation) ;
- Grade 4 : mettant en jeu du pronostic vital ;
- Grade 5 : décès.

La **toxicité urinaire** aigue ou chronique est également évaluée par le score international des symptômes prostatiques « IPSS » et par le score évaluant la qualité de vie liée aux symptômes urinaires (Annexe 5). Pour l'IPSS, la toxicité est divisée en 3 catégories : toxicité légère (IPSS 0-7), toxicité modérée (IPSS 8-19) et toxicité sévère (IPSS 20-35). Nous avons rapporté le taux d'incontinence urinaire, de rétention aigue d'urine et de rétention chronique d'urine ayant conduit à la réalisation d'une RTUP après l'implantation. L'incontinence urinaire est définie comme la perte involontaire des urines nécessitant le port d'une protection. Elle peut être totale ou partielle.

La **toxicité digestive** a été évaluée à partir de l'interrogatoire et des réponses du patient aux questions 14, 15, 16, 17 du questionnaire EORTC QLQ-C30 et 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 52, 53 de l'EORTC QLQ-PRT23 (Annexe 6).

La **toxicité sexuelle** a été évaluée à partir de l'interrogatoire et des réponses du patient aux questions suivantes :

• **Comment évaluez-vous vos érections?**

- 1 Je n'ai pas d'érection,
- 2 J'ai des érections mais elles sont insuffisantes pour une pénétration vaginale,
- 3 J'ai des érections qui permettraient une pénétration vaginale, mais elles ne sont pas normales,
- 4 J'ai des érections normales,
- 5 Cela n'est pas important.

• **Est-ce que vous prenez un traitement pour des troubles de l'érection ?**

- 1 non
- 2 un comprimé
- 3 du gel intra-urétral
- 4 Injection intra-pénienne
- 5 une pompe

Au cours des six derniers mois :

		Pas du tout	Un peu	Assez	Beau- coup
Est-ce que votre activité sexuelle vous satisfait ?	0	1	2	3	4
(Répondez 0 Cela n'est pas important)					

Les patients n'ayant pas d'érection avant curiethérapie ont été exclus de l'analyse de la fonction sexuelle après traitement.

Pour les patients non récidivants, les données recueillies à chaque consultation de suivi sont :

- le taux de PSA sérique
- la toxicité urinaire, digestive et sexuelle.

Pour les patients récidivants, les données suivantes ont été répertoriées :

- la date et le site de la récurrence
- le bilan objectivant la récurrence : le taux de PSA et les résultats des examens d'imagerie (IRM, TDM AP, TEP à la choline...)

Les toxicités observées chez les patients récidivants n'ont pas été retenues lors de l'analyse des résultats fonctionnels.

2.5 Méthodologie statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Statview Version 4.57 (Abacus Concepts). Une différence a été retenue comme significative pour une valeur de $p < 0,05$.

L'analyse de survie sans récurrence biologique et de survie globale ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

La comparaison de 2 groupes de variables catégorielles a été réalisée par le test de χ^2 . Le test de corrélation entre variables continues a été réalisé par un test non paramétrique de Spearman. Les groupes de variables continues ont été comparés par les tests non paramétriques de Mann-Whitney (2 groupes).

III- RESULTATS

3.1 Cohorte de curiethérapie

3.1.1 Inclusion des patients

Du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2012, 702 patients ont été traités au CHU de Poitiers pour un cancer localisé de la prostate par curiethérapie à l'iode 125 avec dosimétrie en temps réel (**Figure 6**). Ces patients étaient aussi bien atteints d'un cancer de bas risque qu'atteints d'un cancer de risque intermédiaire. Parmi eux, 143 patients étaient atteints d'un cancer localisé de la prostate initialement classé « risque intermédiaire ». Huit patients ont été exclus de notre étude pour un taux sérique de PSA supérieur à 10 ng/mL pouvant être lié à une autre cause que le cancer. Ce taux pouvait être lié à une prostatite : contexte clinique évocateur, examen cytbactériologique des urines identifiant une bactérie, taux de PSA inférieur à 10 ng/mL sur un deuxième dosage (**Tableau 9**). Au final, 135 patients ont été inclus.

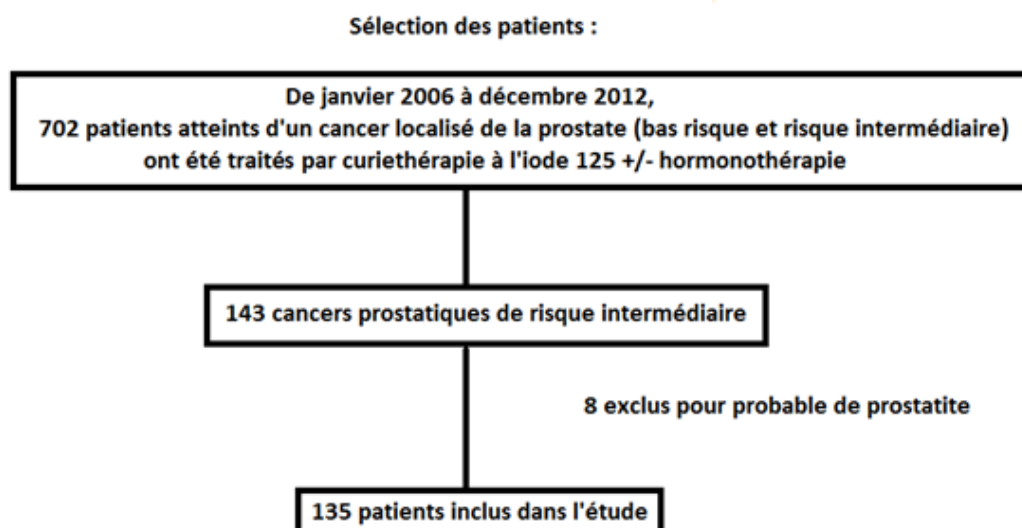


Figure 6 : Flow-chart de l'étude.

Tableau 9 : Patients exclus de l'étude.

Patients	Score de Gleason	1 ^{er} dosage du PSA	2 ^{ème} dosage du PSA	Stade clinique T	Motif d'exclusion
A	6 (3+3)	16,3	12,3	T1c	Prostatite à répétition, prostatite aiguë avant biopsies
B	6 (3+3)	13	10	T1c	Signes cliniques de prostatite et aspect de prostatite chronique multifocale sur les biopsies
C	6 (3+3)	8,3	11	T1c	Prostatite à <i>E.coli</i> post-biopsies responsables d'une élévation du PSA lors du 2 ^{ème} dosage
D	6 (3+3)	13	9,8	T1c	2 ^{ème} dosage avec PSA < 10 ng/mL
E	6 (3+3)	13,9	6,9	T1c	2 ^{ème} dosage avec PSA < 10 ng/mL
F	6 (3+3)	12,2	7,7	T1c	2 ^{ème} dosage avec PSA < 10 ng/mL
G	6 (3+3)	11	9,65	T1c	2 ^{ème} dosage avec PSA < 10 ng/mL
H	6 (3+3)	12,1	4,99	T1c	2 ^{ème} dosage du PSA < 10 ng/mL

Dans notre cohorte, le nombre annuel de patients traités par curiethérapie est en moyenne de 19. Le pic observé est de 33 en 2011 (**Figure 7**).

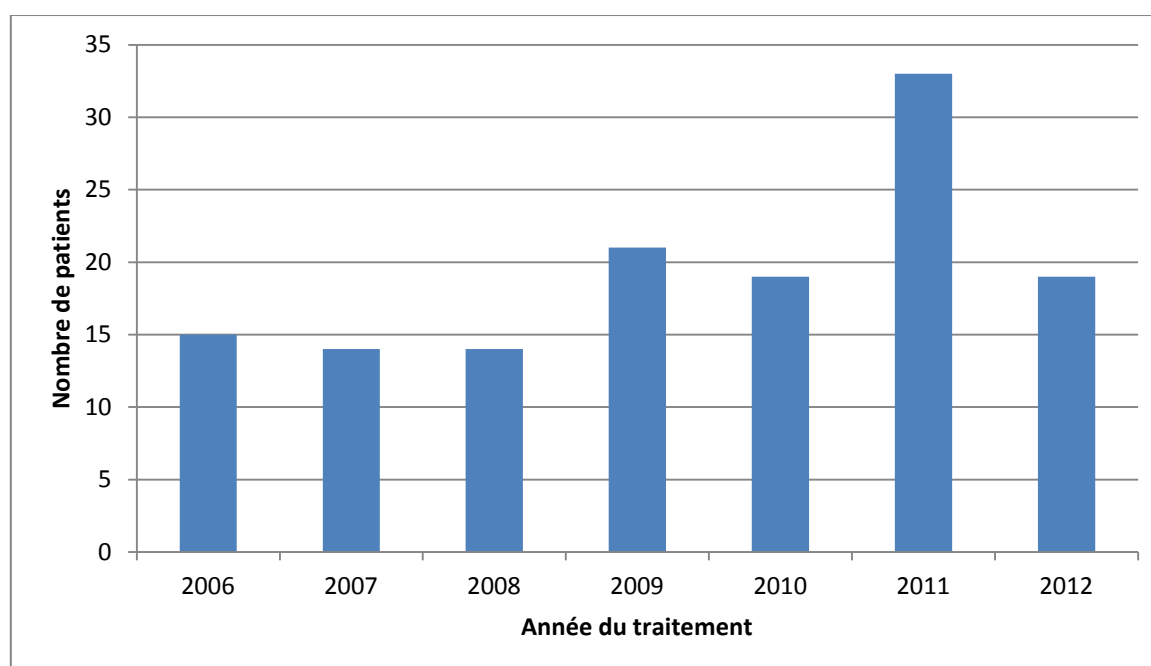


Figure 7 : Inclusion annuelle des patients.

3.1.2 Caractéristiques générales de la population étudiée

Au moment de l'implantation, l'âge médian des patients est égal à 66 ans (50-78 ans). Quatre-vingt-treize pourcents des patients ont moins de 75 ans (n=126/135). La répartition des âges est représentée par la **Figure 8**.

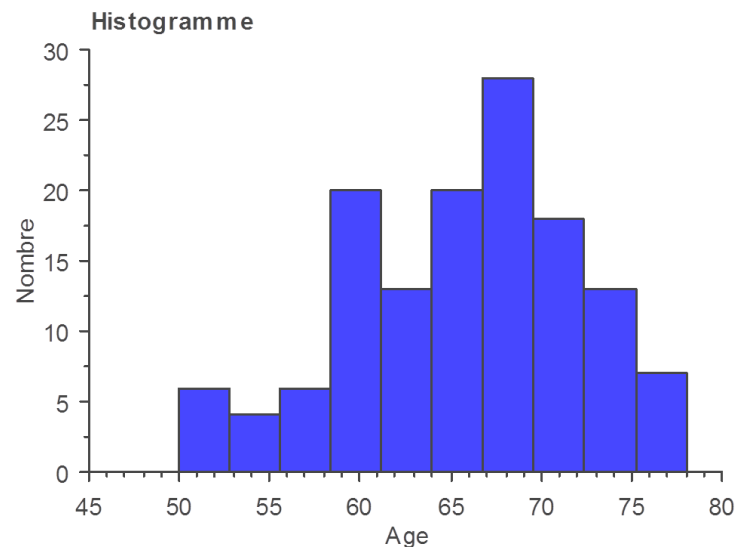


Figure 8 : Répartition de l'âge de la population étudiée au moment du traitement.

Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le **Tableau 10**.

- Le taux sérique médian du PSA pré-thérapeutique est de 7,4 ng/mL :
 - 30% des patients ont un taux de PSA supérieur à 10 ng/mL,
 - 69% ont un taux compris entre 4 et 10 ng/mL,
 - seulement 1% ont une valeur de PSA inférieur à 4 ng/mL.
- Le score de Gleason, évalué sur les biopsies prostatiques, est dans les trois quart des cas égal à 7.
- Selon la classification TNM 2010, environ la moitié des patients ont une tumeur non palpable au TR : 57% de stade T1c et 43% de stade T2.
- Le volume prostatique médian mesuré par échographie endorectale avant implantation est de 25 cm³.
- Le score IPSS médian avant implantation (avec hormonothérapie de cytoréduction si elle a été prescrite) est de 3.

Le suivi médian des patients non récidivants est de **48 mois**.

Tableau 10 : Caractéristiques des patients.

<u>Age (années)</u> Moyenne +/- écart-type Médiane (extrêmes)	65 +/- 6 66 (50-78)
<u>PSA initial (ng/mL)</u> Moyenne +/- écart-type Médiane (extrêmes)	8,3 +/- 3 7,4 (2,5-17)
<u>Score de Gleason</u> ≤6 (%) 7 (%)	34 (25%) 101 (75%)
<u>Stade clinique T</u> Stade T1c (%) Stade T2 (%) : T2a/T2b/T2c	77 (57%) 58 (43%) : 46/10/2
<u>Volume échographique per-opératoire (cm3)</u> Moyenne +/- écart-type Médiane (extrêmes)	27 +/- 11 25 (10-71)
<u>Score IPSS (/35)</u> Moyenne +/- écart-type Médiane (extrêmes)	3,7 +/- 3 3 (0-14)
<u>Suivi des patients non récidivants (mois)</u> Moyenne +/- écart-type Médiane (extrêmes)	54 +/- 26 48 (11-119)

3.1.3 Critères anatomopathologiques des biopsies prostatiques au diagnostic

- Dix à douze biopsies prostatiques sont réalisées par patient : 98% des patients ont eu au moins 10 biopsies (**Tableau 11**).
- Quand le score de Gleason est à 7, 92% des CaP sont de grade 3 majoritaire (n=93/101).
- Le volume tumoral est représenté par le pourcentage de biopsies positives et par la longueur de l'infiltration tumorale. Les biopsies prostatiques d'au moins 83% des patients ont une infiltration tumorale inférieure à 50%. Néanmoins, 64% des patients au minimum ont un envahissement tumoral supérieur à 33%.
- La plupart des cancers ne franchissent pas la capsule prostatique (97%) et ne sont pas associées à une IPN (87%).

Tableau 11 : Caractéristiques anatomo-pathologiques des biopsies.

<u>Nombre de biopsies réalisées</u> Moyenne +/- écart-type Médiane (extrêmes)	13 +/- 4 12 (6-24)
<u>Score de Gleason</u> Score de Gleason ≤ 6 Score de Gleason 7 : (3+4) / (4+3) / Inconnu	34 (25%) 101 (75%) 93 / 7 / 1
<u>Nombre de biopsies positives (n=131)</u> <50% / ≥50% <33% / ≥ 33%	112 / 19 44 / 87
<u>Infiltration tumorale en % (n=111)</u> Moyenne +/- écart-type Médiane (extrêmes)	7 +/- 10 10 (0,4-44)
<u>Infiltration péri-nerveuse (n=132)</u> Présence Absence	17 (13%) 115 (87%)
<u>Stade TNM des biopsies (n=131)</u> Stade pT2 pT2a / pT2b / pT2c Stade pT3 pT3a / pT3b	127 (97%) 28 / 48 / 51 4 (3%) 3 / 1

Au final, **37 patients (27%) ont un cancer prostatique de risque intermédiaire « défavorable »** : soit le grade 4 est majoritaire (7 patients), soit les patients ont un cancer avec 2 critères de risque intermédiaire (17 patients), soit ils ont plus de 50% de leur biopsies prostatiques envahies (19 patients).

3.1.4 Bilan d'extension

Les différents bilans (imagerie et anatomo-pathologique) réalisés pour évaluer l'extension du cancer prostatique sont répertoriés dans le **Tableau 12**.

Tableau 12 : Bilan d'extension de la maladie.

<u>Curage ganglionnaire</u> Oui/Non Pas d'envahissement ganglionnaire (pN0) Envahissement ganglionnaire (pN+)	84 (62%) / 51 (38%) 84 0
<u>Biopsies des vésicules séminales</u> Oui /Non Absence d'envahissement des VS Présence d'un envahissement des VS	54 (40%) /81 (60%) 53 1
<u>IRM prostatique</u> Oui / Non T1 T2a / T2b T2c T3a T3b	128 (95%) /7 (5%) 36 62 (23+39) 15 14 1
<u>Scanner abdomino-pelvien</u> Oui Non	49 (36%) 86 (64%)
<u>Scintigraphie osseuse</u> Oui Non	101 (75%) 34 (25%)

Curage ganglionnaire ilio-obturateur :

Cinquante et un patients (38%) n'ont pas eu de curage ganglionnaire : 2 ont refusé et un patient présente une contre-indication à la chirurgie. Les autres motifs ne sont pas mentionnés dans les dossiers. Les patients qui ont bénéficié d'un curage ganglionnaire (62%) n'ont pas d'envahissement ganglionnaire. Le nombre médian de ganglions enlevés est aux alentours de 7 (extrêmes de 2 à 28, moyenne de 7,7). Le nombre de ganglions enlevés n'est pas précisé pour 6 patients.

Biopsies des vésicules séminales (VS) :

Parmi les 135 patients de l'étude, 54 patients (40%) ont eu des biopsies des vésicules séminales. L'envahissement des VS est retrouvé dans un seul cas. Cette pratique, qui n'est pas une recommandation, a été mise en place pour évaluer l'intérêt des biopsies des vésicules séminales dans le bilan d'extension avant radiothérapie externe ou curiethérapie pour les cancers de risque intermédiaire ou de haut risque.

Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) pelvi-prostatique :

Lors du bilan d'extension initial, 7 patients n'ont pas eu d'IRM : 3 ont une contre-indication formelle (port d'un pacemaker) et pour les 4 autres, les raisons ne sont pas mentionnées. Ces 7 patients ont eu soit une scintigraphie osseuse (n=1), soit un scanner AP (n=1), soit les 2 (n=5).

Quatre-vingt-douze tumeurs ont été visualisées sur les 128 IRM réalisées (soit 68% au total). Le plus souvent, les tumeurs sont unilatérales et ne franchissent pas la capsule : 27% classés rT1c, **46 % rT2a / rT2b**, 11% rT2c et 11% rT3a /rT3b (5% statut non connu).

Tomodensitométrie abdomino-pelvienne (AP):

Des ganglions suspects sont visualisés sur 2 des 49 scanners AP réalisés. L'un des 2 scanners montre de nombreux ganglions iliaques et inguinaux. L'autre scanner montre des adénomégalies ilio-obturatrices. Dans ces 2 cas, un curage ganglionnaire est effectué. Il ne retrouve pas d'envahissement tumoral.

Scintigraphie osseuse :

Soixante-quinze pourcents des patients ont eu une scintigraphie osseuse. Toutes les fixations douteuses ont conduit à la réalisation de radiographies standards ou d'une IRM complémentaire. Aucune métastase osseuse à distance n'a été retrouvée.

3.1.5 Caractéristiques du traitement reçu

3.1.5. a) Critères dosimétriques

Les critères dosimétriques per- et post-opératoires sont répertoriés dans le **Tableau 13**.

Tableau 13 : Paramètres dosimétriques per-opératoires (n=135) et post-opératoires (n=32).

	Dosimétrie per-opératoire		Dosimétrie post-opératoire	
	Médiane (Extrêmes)	Moyenne +/- écart-type	Médiane (Extrêmes)	Moyenne +/- écart-type
<u>Grain d'iode 125</u>				
Nombre	62 (37-98)	63 +/- 13	62 (41-84)	63 +/- 12
Activité (mCi)	0,439 (0,373-0,609)	0,473 +/- 0,069	-	-
<u>CTV prostate</u>				
Volume (cc)	25 (10-71)	27 +/- 11	27 (13-85)	32 +/- 27
D90 (Gy)	188 (155-208)	188 +/- 9	180 (142-214)	182 +/- 19
V100 (%)	100 (97,81-100)	99,91 +/- 0,23	97,52 (84,75-99,99)	95,64 +/- 4,23
V150 (%)	40 (11-60)	40 +/- 10	51 (26-79)	50 +/- 14
V200 (%)	12 (6-22)	13 +/- 3		
<u>Urètre</u>				
uD30(Gy)	188 (164-221)	189 +/- 10	213 (173-312)	219 +/- 32
<u>Rectum</u>				
rD2cc	106 (33-168)	105 +/- 22	117 (71-187)	120 +/- 33
rV100 (cc)	0,06 (0-2,4)	0,22 +/- 0,38	0,65 (0,02-3,09)	0,96 +/- 0,91

Dosimétrie per-opératoire :

- Le nombre médian de grains implanté est de 62. Selon les patients, l'activité des grains varie de 0,373 à 0,609.

- La D90 médiane est égal à 188 Gy. L'objectif de la D90 n'est pas respecté chez un seul patient (D90 inférieure à 160 Gy). Cent-dix patients (81%) ont une D90 supérieure à 180 Gy.

- Le V100 médian est égal à 100%. Tous les patients atteignent l'objectif d'un V100 supérieur à 95%.

- Le V150 médian est de 40%. Le V150 est supérieur à 50% pour 21 patients.

- Le V200 médian est de 12%. Ce volume est inférieur à 20% pour 133 patients.

- L'uD30 médian est de 188 Gy. Aucun patient n'a une uD30 supérieure à 150% de la dose prescrite (soit 240 Gy).

- La rD2cc médiane est de 106 Gy. Cinq patients ont une valeur qui dépasse 145 Gy.

- La rV160Gy (= rV100) médian est de 0,06 cc. Sept patients ont une rV160Gy dépassant 1cc.

Dosimétrie post-opératoire :

Trente-deux dosimétries postopératoires ont été réalisées.

- Le nombre médian de grains retrouvé à J30 est de 62. Dix-sept patients ont au moins un grain qui a migré en dehors de la prostate (extrêmes de 0 à 5).
- La D90 à J30 médiane est égal à 180 Gy.
- Le V100 médian à J30 est égal à 97,52%.
- Le V150 médian à J30 est de 51%. Le V150 est supérieur à 50% pour 17 patients.
- L'uD30 à J30 médian à J30 est de 213 Gy.
- La rV160Gy (= rV100) médian à J30 est de 0,65 cc. Sept patients (5%) ont une rV160Gy dépassant 1,3 cc.

3.1.5 b) Hormonothérapie

Dans notre cohorte, 127 patients (94%) ont reçu une hormonothérapie : 69% (n=87) ont eu une hormonothérapie néo-adjuvante. Trente et un pourcents (n=40) ont eu une hormonothérapie adjuvante. La durée médiane de l'hormonothérapie est de 6 mois. 91% des patients (n=123) ont reçu une hormonothérapie inférieure ou égale à 6 mois (**Tableau 14**).

Parmi les 127 hormonothérapies prescrites, il s'agit pour :

- 82 patients (65%) d'agonistes de la LH-RH
- 11 patients (9%) d'antagoniste de la LH-RH
- 12 patients (9%) d'un anti-androgène.
- 11 patients (8%) de 2 types d'hormonothérapie consécutive

Le type d'hormonothérapie n'est pas précisé dans 11 dossiers. Dans le groupe «défavorable», les patients ont tous reçu une hormonothérapie hormis un patient.

Tableau 14 : Caractéristiques de l'hormonothérapie.

	Nombre de patients
<u>Hormonothérapie</u>	
Aucune hormonothérapie	8 (6%)
Hormonothérapie	127 (94%)
Néo-adjuvante / Adjuvante	87 /40
<u>Durée de l'hormonothérapie (mois)</u>	
Moyenne +/- écart-type	5,6 +/-1,6
Médiane (extrêmes)	6 (0-12)
3-4 mois	10
6 mois	113
9 mois	3
12 mois	1

L'hormonothérapie de cytoréduction a permis de diminuer le volume prostatique moyen de 42cm³ à 27cm³ (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Effet de l'hormonothérapie de cytoréduction sur le volume prostatique.

<u>Volume échographique initial (cm³)</u>	
Moyenne +/- écart-type	42 +/-16
Médiane (extrêmes)	37 (17-85)
<u>Volume échographique per-opératoire (cm³)</u>	
Moyenne +/- écart-type	27 +/- 11
Médiane (extrêmes)	25 (10-71)

3.2 Résultats carcinologiques

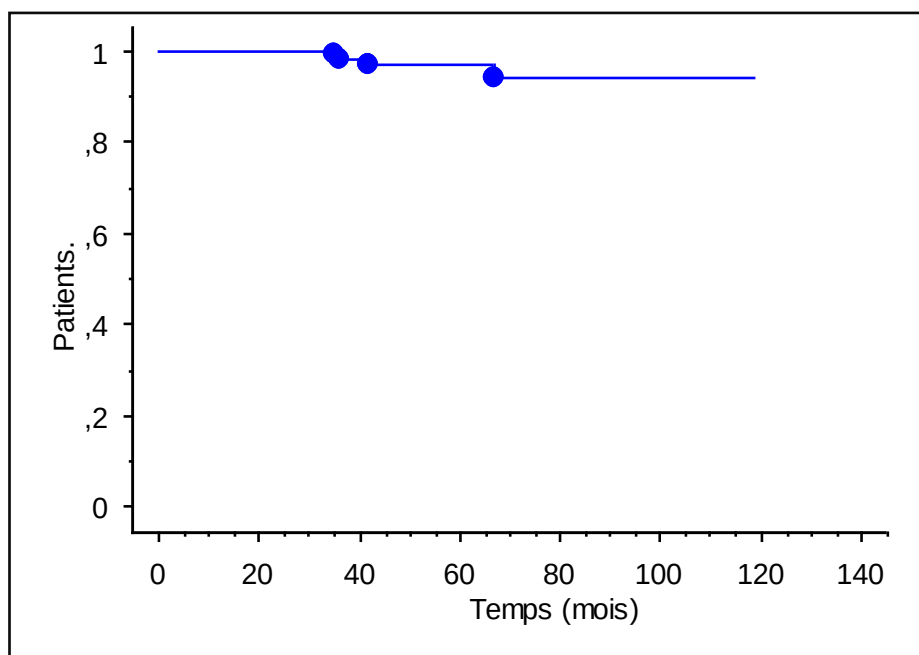
Entre janvier 2006 et décembre 2012, 702 patients atteints d'un CaP soit de bas risque soit de risque intermédiaire ont été traités par curiethérapie exclusive à l'iode 125. Parmi eux, 13 patients ont récidivé biologiquement (soit 2% de la population traitée). Notre cohorte comporte uniquement les 135 patients atteints d'un CaP de risque intermédiaire. **Quatre patients ont récidivé biologiquement (3%).**

3.2.1 Survie sans récurrence biologique

La survie sans récurrence biologique à 2 ans est de **100%**.

La survie sans récurrence biologique à 5 ans est de **97,1%**.

La survie sans récurrence biologique à 8 ans est de **94%** (**Figure 9**).



	0 mois	20 mois	40 mois	60 mois	80 mois	100 mois
Nombre de patients à risque	135	123	88	36	20	12
Récidivants	0	0	2	3	4	4

Figure 9 : Courbe de survie sans récurrence biologique de Kaplan-Meier.

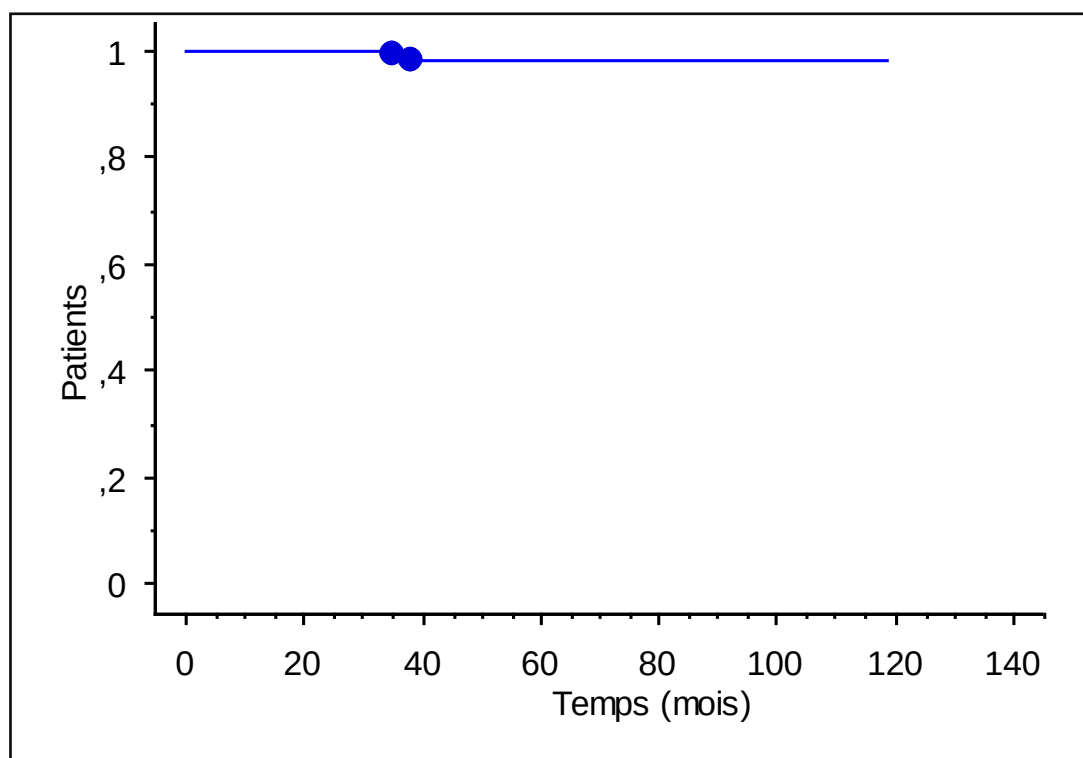
3.2.2 Survie spécifique et survie globale

Survie spécifique :

A ce jour, aucun patient connu n'est décédé des suites de son CaP.

Survie globale :

A ce jour, deux patients de la cohorte sont décédés. Le premier est mort suite à un accident vasculaire cérébral. Le deuxième patient est mort de cause inconnue. La survie globale à 2 ans est de **100%**. Elle est de **98,1%** à 5 ans et à 8 ans (**Figure 10**).



	0 mois	20 mois	40 mois	60 mois	80 mois	100 mois
Nombre de patients à risque	135	124	91	39	22	12
Décès	0	0	2	2	2	0

Figure 10 : Courbe de survie globale de Kaplan-Meier

3.2.3 Etude des récurrences biochimiques

3.2.3 a) Caractéristiques des patients récidivants et association des facteurs avec la récurrence biochimique

Les caractéristiques des patients récidivants sont résumées dans le **Tableau 16**.

Tableau 16 : Caractéristiques initiales et celles du traitement reçu des patients en récurrence biochimique.

	Patient N°28	Patient N°41	Patient N°58	Patient N°63
Age	71	74	52	70
PSA pré-opératoire	11,2	14,3	6,7	13,2
Stade T clinique	T1c	T1c	T1c	T2a
Anatomo-pathologie				
-Score de Gleason	6 (3+3)	6 (3+3)	7 (3+4)	6 (3+3)
-TNM	pT2b	pT2c	pT2a	pT2a
-IPN	IPN-	IPN-	-	IPN-
-Dépassement capsulaire (DC)	DC-	DC-	DC-	DC-
-Nombre biopsies +	3/10	3/18	2/12	1/10
Curage ganglionnaire	-	N-	N-	-
Biopsies des VS	-	-	VS-	-
Bilan d'extension				
IRM	T2b	T1c	T2b	T2b
Scintigraphie osseuse	M-	M-	-	M-
Scanner Abdomino-pelvien	-	M-	-	-
Volume prostatique initial (cm³)	39	52	25	68
Hormonothérapie				
Durée (mois)	Oui 6	Oui 6	Oui 6	Oui 3
Traitement				
Année de l'implantation	2007	2008	2009	2009
Dosimétrie per-opératoire				
-volume prostate (cm ³)	30	45	23	38
-Nombre de grains	65	62	66	63
-Activité par grains (mCi)	0,561	0,561	0,405	0,439
-Prostate D90 (Gy)	195	183	189	181
-Prostate V100 (%)	100	99,98	99,87	100
-Prostate V150 (%)	47	42	42	36

DC : Dépassement capsulaire (DC- : pas de dépassement capsulaire) ; IPN : Infiltration péri-nerveuse (IPN- : pas d'IPN), M- : pas de métastases osseuses, ganglionnaires ou viscérales ; N- : pas d'envahissement ganglionnaire ; VS : Vésicules séminales (VS- : pas d'envahissement des vésicules séminales).

- = examen non réalisé

Facteurs clinico-pathologiques et récidive

- L'âge médian des patients récidivants est de 70,5 ans (extrêmes 52 et 74), chiffre supérieur à celui des patients non récidivants : l'âge médian est de 66 ans (extrêmes 50 et 78).
- Les patients récidivants ont tous un cancer de risque intermédiaire de pronostic « favorable ». Seulement, un patient a un score de Gleason à 7 (3+4). Les autres ont un score égal à 6 (3+3).
- Le taux sérique médian du PSA est de 12,2 ng/mL (6,7-14,3) : 3 patients sur 4 avaient un PSA compris entre 10 et 15 ng/mL. Le taux de PSA est plus élevé que celui des patients non récidivants (12,2 vs 7,4 ng/mL).

Les autres facteurs sont sensiblement identiques en comparaison au reste de la cohorte :

- Une seule tumeur est palpable au TR (stade T2a).

Dans tous les cas de récidive, le nombre initial de biopsies positives est inférieur à 33% ou à 50%. Les comptes rendus anatomo-pathologiques de 3 patients mentionnent l'absence d'IPN et de dépassement capsulaire. La moitié des patients récidivants ont eu un curage ganglionnaire qui s'est avéré négatif.

- Le statut TNM radiologique est en faveur d'une tumeur latéralisée et ne franchissant pas la capsule ($\leq$ T2b) comme la plupart des patients non récidivants.
- Le volume prostatique médian est de 33 cm³ (extrêmes de 25 à 68).

Hormonothérapie et récidive

Tous les patients récidivants ont reçu une hormonothérapie : 2 patients en néo-adjuvant et 2 autres après l'implantation. La durée médiane de l'hormonothérapie est de 6 mois (extrêmes de 3 à 6 mois).

Facteurs dosimétriques et récidive

Le nombre médian de grains implantés est supérieur à celui des patients non récidivants (respectivement, 69 versus 62). L'activité médiane des grains est similaire (0,5 versus 0,439).

L'analyse dosimétrique per-opératoire ne retrouve pas de sous-dosage : la D90 est supérieure à 160 Gy et le V100 est supérieur à 95% pour tous les patients. Les médianes de la D90 et de la V100 des patients récidivants sont proches de celles des patients non récidivants : respectivement, D90= 187 Gy versus 188 Gy et V100= 99,97% versus 100%.

Nadir ou « bounce » du PSA et récidive

Un des 4 patients récidivants n'a pas eu de suivi régulier.

Le nadir du PSA des patients récidivants est inférieur à 0,5 ng/mL. Aucun des patients récidivants n'a eu de « bounce » du PSA.

Pour l'ensemble de la cohorte, le nadir moyen du PSA est de 0,11 +/- 0,20 ng/mL (médiane à 0,05 ng/mL, extrêmes de 0 à 1,7). Six patients ont présenté un « bounce » du PSA s'élevant à un taux moyen de 3,14 +/- 0,9ng/mL (médiane à 3,34 ng/mL, extrêmes à 1,83 à 4,13). Le délai moyen de survenue du rebond est de 18 mois (extrêmes de 12 à 24 mois).

3.2.3 b) Diagnostic de la récidive biochimique

Le délai médian de récidive est de 39 mois (entre 25 et 67 mois).

Le **Tableau 17** résume les modalités permettant d'identifier la récidive des patients.

Un seul patient (N°63) a eu une preuve histologique de la rechute : de multiples biopsies prostatiques ont été réalisées avant une curiethérapie de rattrapage.

La patient N°41 présente une élévation isolée du taux de PSA qui répond aux critères de Phoenix. Elle a nécessité l'introduction d'une hormonothérapie.

Concernant les 2 autres patients, le diagnostic de rechute est posé sur la cinétique d'augmentation du taux de PSA et sur l'imagerie. Pour le patient N°28, le scanner AP met en évidence une adénopathie iliaque interne droite. L'IRM et le TEP-scan du patient N°58 retrouvent une lésion osseuse de la branche ilio-pubienne droite.

L'analyse des zones de rechute montre qu'il existe une rechute locale intra-prostatique (N°63), une récidive régionale ganglionnaire (N°28) et une rechute métastatique osseuse (N°63). Le patient N°41 n'a présenté qu'une récidive biologique.

Tableau 17 : Modalités d'évaluation des patients en récurrence biochimique.

N°Patients	Patient N°28	Patient N°41	Patient N°58	Patient N°63
Année du traitement	2007	2008	2009	2009
Délai avant la récurrence (mois)	36	42	67	35
Année rechute	2010	2012	2015	2012
<u>PSA de rechute</u>	5,28	3,75	8,59	3,31
<u>PSA max</u>	5,28	10	8,59	10,58
<u>IRM</u>	-	-	Lésion osseuse branche ilio- pubienne droite	Lésion intraprostatique
<u>Scintigraphie osseuse</u>	0	0	-	0
<u>Scanner AP</u>	Adénopathie iliaque interne droite	0	-	0
<u>TEP à la choline</u>	-	-	Lésion osseuse branche ilio- pubienne droite	Lésion intraprostatique
<u>Biopsies prostatiques</u>	-	-	-	29 biopsies : longueur tumorale de 11mm

AP : Abdomino-pelvien; IRM: Imagerie par Résonnance Magnétique; PSA : Prostate Specific Antigen; TEP : Tomographie par Emission de Positons.

0 = pas de lésions secondaires identifiées.

- = examen non réalisé.

3.2.3 c) Traitement des récurrences

Tous les patients récidivants ont reçu une hormonothérapie de rattrapage.

Le patient N°28 a bénéficié d'une hormonothérapie par analogue de la LH-RH associée à une radiothérapie externe pelvienne (avec boost sur l'adénopathie iliaque interne).

Le patient N° 41 a reçu une hormonothérapie seule. Après 3 ans sous agoniste de la LH-RH, le patient a présenté un échappement hormonal ayant nécessité un blocage androgénique complet par l'ajout d'un anti-androgène non stéroïdien. Ce patient a été perdu de vue par notre équipe. Il n'a jamais eu de TEP-scanner à la choline.

Le patient N°58 reçoit une hormonothérapie au long cours.

Le patient N°63 a eu une curiethérapie de rattrapage à haut débit de dose. Elle n'a pas permis de contrôler sa maladie. Il est actuellement stable sous hormonothérapie.

Tableau 18 : Prise en charge de la récidence.

	<u>Patient N°28</u>	<u>Patient N°41</u>	<u>Patient N°58</u>	<u>Patient N°63</u>
Traitement de rattrapage	Radiothérapie externe pelvienne. Hormonothérapie adjuvante pendant 2 ans.	Hormonothérapie	Hormonothérapie	Curiethérapie haut débit puis hormonothérapie au long cours.
Dernier PSA	<0,05	7,65	-	0,008
Statut	Rémission	Suivi extérieur. Essai blocage androgénique complet	Suivi extérieur. Hormonothérapie	Stable

3.3 Résultats fonctionnels

3.3.1 Toxicité urinaire

3.3.1 a) Symptômes urinaires

Antécédents urinaires:

Avant la curiethérapie, 5 patients (4%) parmi les 131 patients non récidivants ont des antécédents de RTUP. Ces dernières avaient été réalisées entre un et onze ans avant la curiethérapie. Avant l'implantation, 7 patients (5%) prenaient régulièrement un alpha-bloquant. Un patient recevait des extraits de plantes pour contrôler ses symptômes urinaires.

Symptômes urinaires post-curiethérapies:

Les symptômes urinaires sont apparus dès les premières semaines suivant l'implantation. Ces symptômes étaient le plus souvent mixtes : irritatifs (pollakiurie diurne et nocturne) et obstructifs (dysurie, rétention aigue ou chronique d'urine).

Le risque de rétention aigue d'urine est estimé à 4,6 %. Le délai médian de survenue était de 2 mois +/- 2 (délai moyen de 3 mois, extrêmes de 1 à 6 mois).

Dans les 6 premiers mois, 7 patients ont eu soit une rétention aigue d'urine (n=6) soit une rétention chronique (n=1) ayant nécessité un sondage urinaire. Trois d'entre eux ont eu une RTUP durant les 6 mois qui ont suivi l'implantation.

La toxicité chronique a été marquée par 3 rétentions chroniques d'urine ayant nécessité une RTUP. Deux patients ont dû avoir une deuxième RTUP. Au total, le taux de RTUP est de 4,6% dans notre série (n=6).

Trois patients (2,3%) ont eu une urétrotomie pour une sténose symptomatique de l'urètre.

Aucun des patients n'avait d'incontinence urinaire totale. Neuf patients (6,9%) ont présenté une incontinence urinaire partielle nécessitant le port d'une protection. Parmi ces 9 patients, 7 patients avaient des fuites urinaires associées à des symptômes obstructifs et/ou irritatifs. Les deux autres patients avaient une incontinence dans les suites d'une RTUP (dont l'un des 2 avait déjà subi une RTUP avant curiethérapie).

Huit patients (6,1%) se sont plaints d'une hématurie de grade 1.

3.3.1 b) Evaluation par le score IPSS

L'IPSS médian est multiplié par 3 ou 4 dans les mois qui suivent la curiethérapie, puis diminue progressivement jusqu'à se stabiliser à partir de la troisième année. A 5 ans, l'IPSS médian est de 4 ce qui est une valeur quasi-identique à celle avant le traitement.

Certains patients n'ont pas encore atteint la cinquième année de suivi (traitement en 2012 pour les derniers patients inclus) (**Tableau 19** et **Figure 11**).

Tableau 19: Evolution du score IPSS après curiethérapie.

IPSS /35	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum	Nombre de valeurs
Avant curiethérapie	3,7	3	0	14	123
1 mois	12,2	11	1	33	110
12 mois	7,4	6	0	28	103
24 mois	6,1	4	0	25	92
36 mois	5,8	5	0	28	70
48 mois	5,5	4	0	28	52
60 mois	5,0	4	0	17	33

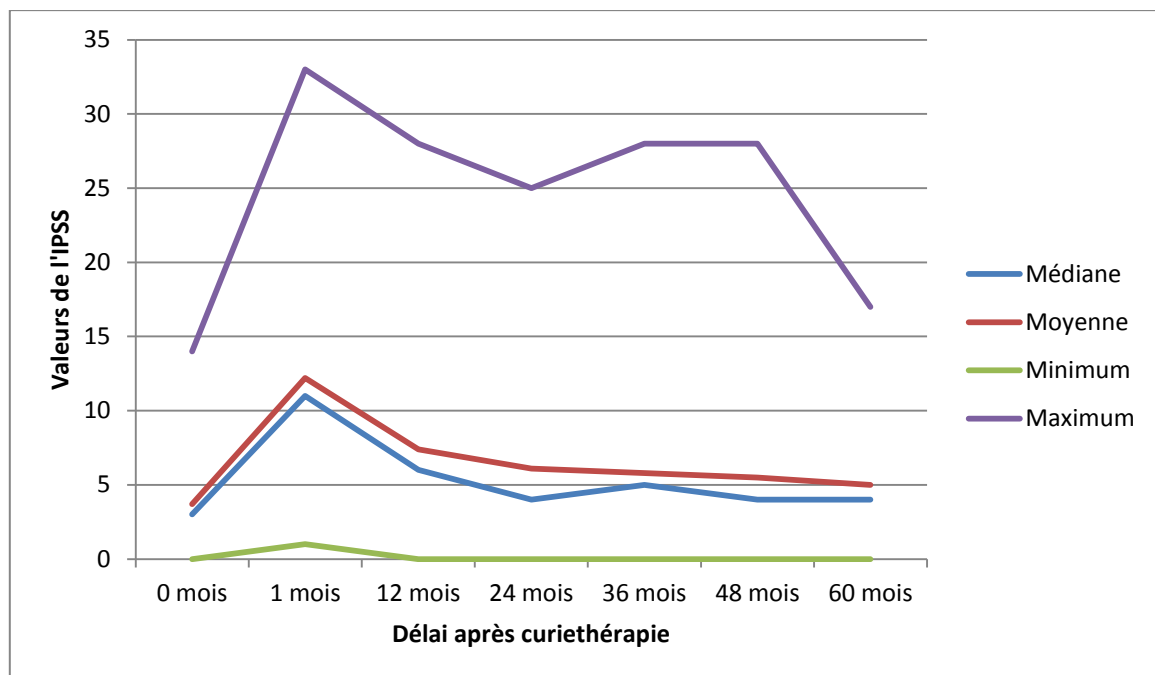


Figure 11 : Evolution de l'IPSS (International Prostate Symptom Score) en fonction du délai après curiethérapie.

La sévérité des symptômes urinaires est également corrélée au délai après traitement (**Figure 12**). Dès le premier mois suivant l'implantation, 15% des patients souffrent de symptômes urinaires sévères (IPSS>19), 60% de symptômes urinaires modérés (IPSS 8-19) et 25% de symptômes urinaires légers (IPSS<8).

A 1 an, il ne reste que quelques patients souffrant de symptômes urinaires sévères (5%); la majorité des patients ont des symptômes urinaires légers (59%) ou modérés (36%).

A distance de la curiethérapie (délai supérieur à 2 ans), la sévérité des symptômes urinaires se stabilise et semble comparable à celle avant traitement.

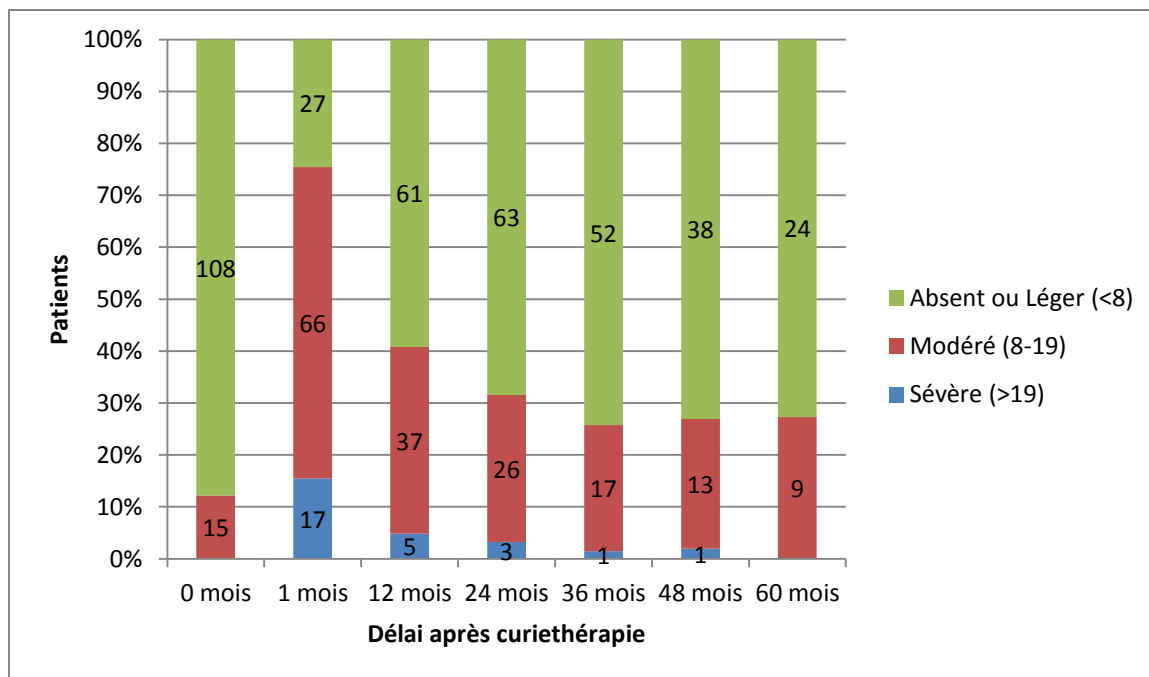


Figure 12 : Evaluation de la sévérité des troubles urinaires par l'IPSS après curiethérapie. Les chiffres indiqués dans la figure correspondent au nombre de patients.

3.3.1 c) Evaluation selon les critères CTC-AE v4.0 du Nationale Cancer Institute

Une toxicité urinaire a été retrouvée chez 117 patients : 11% (n=15) de patients ont eu une toxicité de grade 1, 69% de patients (n=90) patients de grade 2 et 9% (n=12) de patients de grade 3. Dix pourcents (n=13) des patients n'ont pas eu de symptômes urinaires.

L'évolution de la toxicité urinaire selon les critères du CTC-AE v4.0 est similaire à celle du score IPSS (**Figure 13**).

Durant les 6 premiers mois, 112 patients (85%) ont eu des symptômes urinaires dont la majorité était de grade 2 ou plus (77 patients, soit 59%). Treize patients (10%) étaient totalement asymptomatiques sur le plan urinaire.

Au-delà de 6 mois, 100 patients (76%) avaient encore des troubles urinaires et 29 (22%) n'en avaient pas. Néanmoins, ils n'étaient plus que 26 patients (20%) à avoir une toxicité moyenne $\geq$ grade 2.

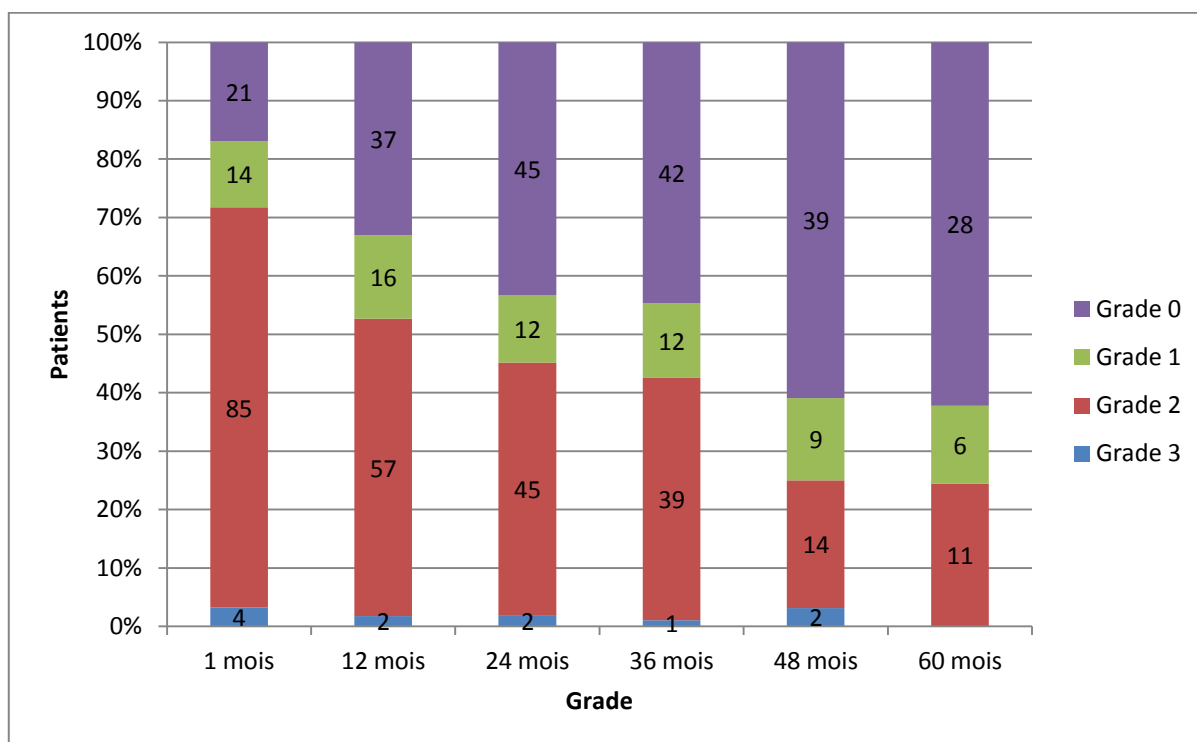


Figure 13 : Toxicité urinaire évaluée selon les critères du CTC-AE (Common Toxicity Criteria-Adverse Event) v4.0. Les chiffres indiqués dans le graphe correspondent au nombre de patients

3.3.1 d) Evaluation par le score de qualité de vie lié aux symptômes urinaires

L'évolution du score de qualité de vie urinaire est illustrée dans les [Figures 14 et 15](#).

Avant la curiethérapie, 85% des patients sont satisfaits de leur fonction urinaire (score de qualité de vie entre 0 et 2). Le score de qualité de vie urinaire moyen s'élève à 1,1 +/- 1,1.

A 1 mois de l'implantation, les patients satisfaits ne sont plus que de 34%. Le score moyen a augmenté jusqu'à 3,2+/-1,7 à 1 mois. Une amélioration est ressentie par les patients dès la première année et se poursuit les années suivantes. La qualité de vie est jugée satisfaisante pour 65% à 1 an, 76% à 2 ans et 84% à 4 ans. Le score de qualité de vie diminue progressivement avec une moyenne de 1,9 +/- 1,5 à 1 ans ; 1,7 +/- 1,5 à 2 ans et 1,5 +/- 1,3 à 4 ans.

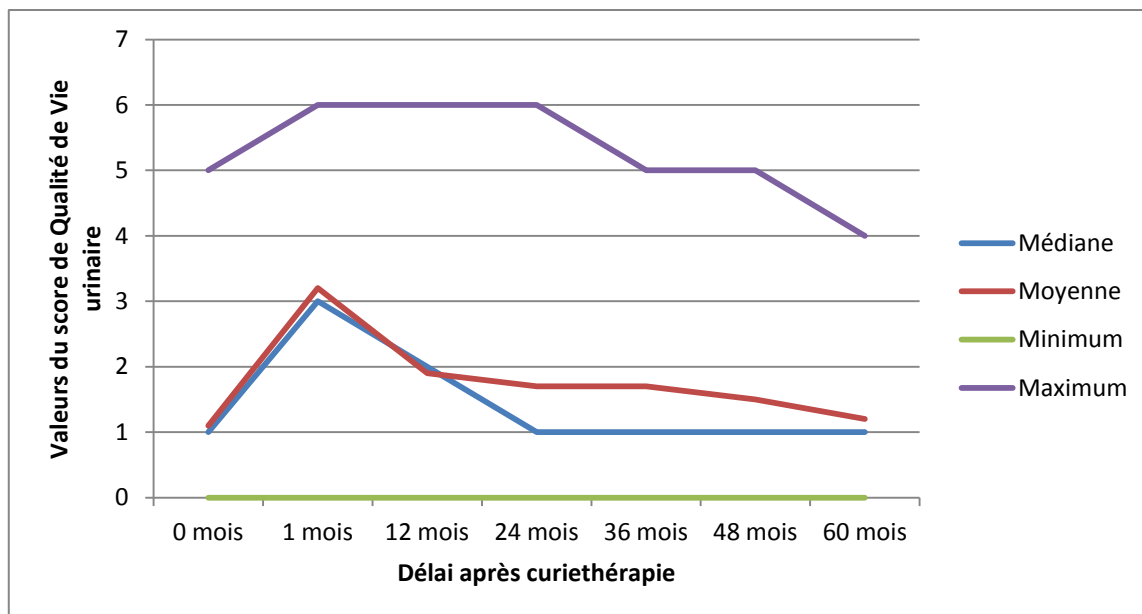


Figure 14 : Evolution du score de qualité de vie urinaire après curiethérapie.

0= très satisfait ; 1=satisfait ; 2=plutôt satisfait ; 3 =partagé (ni satisfait ni ennuyé) ; 4=plutôt ennuyé ; 5=ennuyé ; 6=très ennuyé.

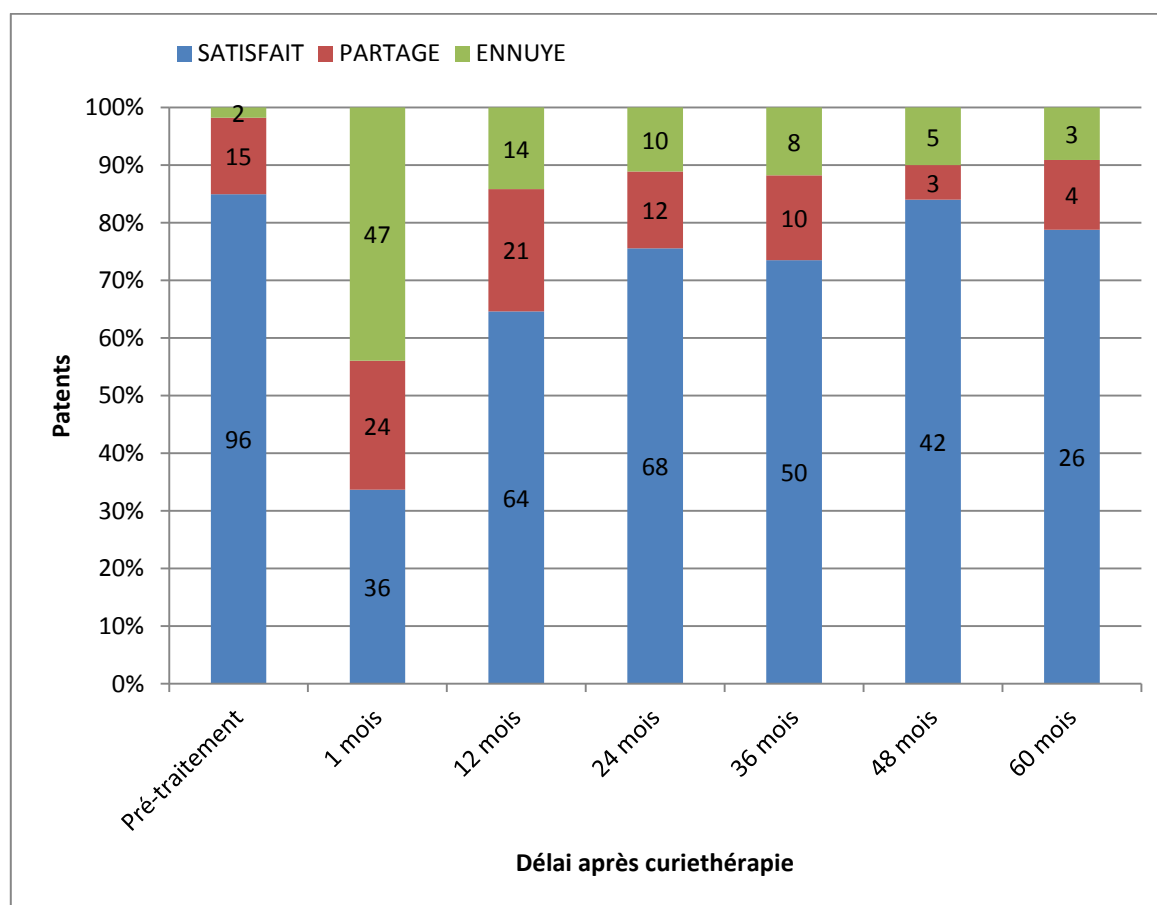


Figure 15 : Evaluation de la qualité de vie urinaire après curiethérapie. Les chiffres indiqués dans la figure correspondent au nombre de patients. (SATISFAIT=très satisfait, satisfait et plutôt satisfait ; PARTAGE ; ENNUYE=plutôt ennuyé, ennuyé et très ennuyé)

3.3.2 Toxicité digestive

Pathologies digestives antérieures ou découvertes après l'implantation :

Au moins dix patients avaient des antécédents susceptibles d'entraîner des troubles digestifs. Un patient est porteur d'une rectocolite hémorragique, un autre présente un dolichocolon et un troisième patient est atteint d'une sclérodermie systémique. Un patient avait eu une irradiation lombo-aortique et pelvienne pour un dysembryome. Deux patients étaient atteints de pathologies neurologiques : myasthénie et syndrome parkinsonien. Celui qui était atteint d'une sclérodermie avait une petite incontinence anale antérieure au traitement.

Après l'implantation, 3 patients ont développé un second cancer (œsophage, estomac, colon) pouvant être responsable de saignements digestifs.

Toxicité digestive :

La fréquence de la toxicité digestive est de 48 % (63 patients) : 34% (44 patients) de toxicité grade 1 et 15% (19 patients) de toxicité grade 2. Il n'y avait aucune toxicité de grade 3.

Les symptômes digestifs les plus fréquemment rencontrés sont les rectorragies, les ballonnements intestinaux, les flatulences et les douleurs anales (**Tableau 20**).

Tableau 20 : Symptômes digestifs décrits après curiethérapie

Symptômes digestifs	Nombre de patients (%)
Rectorragies	34 (26%)
Ballonnements	20 (15%)
Flatulences	12 (9%)
Douleurs anales	9 (7%)
Diarrhée	8 (6%)
Constipation	6 (5%)
Hémorroïdes	5 (4%)
Incontinence anale	4 (3%)

Trente-quatre patients affirment avoir eu des rectorragies (soit 26% de la cohorte): 24 les décrivent comme « minimales » et 10 comme « modérées ». Au total, 29 patients (22%) ont

eu des rectorragies de grade 1 et 5 de grade 2 (4%). Ces derniers ont nécessité un traitement médicamenteux sans cautérisation locale.

Le taux de rectorragies semble assez stable dans le temps. La fréquence maximale de rectorragies est observée 2 ans après l'implantation : environ 9% des patients (**Tableau 21**).

Treize patients ont eu une coloscopie. Elle révèle soit une muqueuse hémorragique (5 patients), soit des télangiectasies (2 patients), soit une diverticulose sigmoïdienne (2 patients). Les 4 autres coloscopies ne montrent pas d'anomalies particulières.

Tableau 21 : Nombre et caractéristiques des rectorragies après curiethérapie.

	1 Mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Nombre de patients (%)	7 (5%)	6 (5%)	12 (9%)	10 (8%)	6 (5%)	6 (5%)
Rectorragies Minimales	6	5	8	6	5	4
Rectorragies Modérées	1	1	4	4	1	2
Rectorragies Grade 1	7	5	8	10	6	6
Rectorragies Grade 2	0	1	4	0	0	0

3.3.3 Toxicité sexuelle

Parmi les 131 patients non récidivants, 11 ont été exclus de l'analyse car ils n'avaient pas d'érection avant le traitement. Quatre-vingt treize des 120 patients inclus ont une fonction érectile connue avant la curiethérapie (78% ont des érections). Ainsi, 58 patients au minimum ont une érection suffisante pour permettre la pénétration (48%). Peu de patients ont recours à un traitement médicamenteux (n=3). Au moins 4 patients parmi les 93 ont une érection insuffisante pour permettre l'acte sexuel.

Après curiethérapie, la fonction sexuelle se dégrade avec une diminution du nombre de patients pouvant avoir une érection : 27% à 1 mois (37% des patients interrogés), 46% à 1 an (62% des patients interrogés), 53% à 2 ans (74% des patients interrogés) et 33% à 3 ans (61% des patients interrogés).

Malgré 26% des données manquantes, nous constatons qu'un an après l'implantation, 27% des patients ont des érections spontanées permettant l'acte sexuel (n=32), 9% peuvent avoir des rapports sexuels avec un traitement médicamenteux *per os* (n=11) et 3% grâce à des

injections intra-caverneuses (n=3) (**Tableau 22**). Ces chiffres sont quasi-similaires à ceux recueillis 2 ans de l'implantation.

Tableau 22 : Fonction érectile après curiethérapie des 120 patients analysés

	1 mois	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois	60 mois
Erections (%)	32 (27%)	55 (46%)	64 (53%)	39 (33%)	36 (30%)	28 (23%)
Erections permettant la pénétration (%)	19 (16%)	46 (38%)	50 (42%)	27 (23%)	27 (22%)	24 (20%)
Spontanées	17	32	32	19	20	14
Avec IPDE5	2	11	17	7	6	9
Avec IIC PGE1	0	3	1	1	1	1
Pas d'érection (%)	55 (46%)	34 (28%)	22 (18%)	25 (21%)	15 (13%)	12 (10%)
Total patients interrogés (%)	87 (73%)	89 (74%)	86 (71%)	64 (54%)	51 (43%)	40 (33%)
Pas de données	33	31	34	56	69	80

IPDE5 : inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase ; IIC PGE1 : injections intra-caverneuses de prostaglandine E1.

3.3.4 Corrélation entre toxicité et paramètres dosimétriques

Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre les paramètres dosimétriques per-opératoire et la survenue d'une toxicité urinaire ou digestive (**Tableau 23**).

Tableau 23 : Lien entre paramètres dosimétriques et toxicité urinaire (IPSS à 1 mois) ou digestive (survenue de rectorragies).

Paramètres dosimétriques per-opératoires	Valeur <i>p</i> (test de Mann Whitney)
Toxicité urinaire	
uD30	0,52
V150	0,54
V100	0,66
D90	0,52
Toxicité digestive	
rV160Gy	0,052
V150	0,824
V100	0,59
D90	0,65

Tous les patients avec des saignements rectaux avaient une rV100 inférieure à 1cc en per-opératoire. Néanmoins, le volume du rectum recevant 160 Gy (rV160Gy) a tendance à être corrélé à l'apparition de rectorragies.

Quatre patients ayant eu des rectorragies avaient une rV100 supérieure à 1,3cc à J30 mais aucun de ces patients n'avaient eu de coloscopie pour affirmer le diagnostic de rectite.

IV- DISCUSSION

Au CHU de Poitiers, le traitement des CaP de risque intermédiaire par curiethérapie à l'iode 125 associée ou non à une hormonothérapie a des résultats carcinologiques tout à fait satisfaisants. Notre série permet de montrer l'intérêt carcinologique de cette option thérapeutique pour les patients avec un CaP de risque intermédiaire et d'autre part, d'apprécier la toxicité tout à fait acceptable de ce traitement.

4.1 Analyse des résultats carcinologiques

4.1.1 Comparaison aux autres cohortes de curiethérapie

Problèmes rencontrés lors de cette comparaison :

La comparaison des études de curiethérapie entre elles est parfois difficile :

- La dose de prescription et la définition des volumes peuvent varier d'une étude à une autre.
- Les sources utilisées peuvent être différentes : le palladium 103 (souvent utilisé aux Etats-Unis) peut remplacer l'iode 125. Aucune étude n'a montré la supériorité de l'une de ces 2 sources radioactives en termes d'efficacité.
- La définition des patients de groupe intermédiaire varie d'une publication à une autre. La définition du Memorial Sloan Kettering inclus les patients dont le taux de PSA est supérieur à 10 ng/mL, ceux dont le score de Gleason est supérieur ou égal à 7 ou ceux dont la lésion est classée T3. Quant à la classification du NCCN, les tumeurs de risque intermédiaire regroupent celles de stade T2b ou T2c et/ou avec un score de Gleason 7 et/ou avec un taux de PSA entre 10 et 20 ng/mL. De plus, les cancers de risque intermédiaire étudiés peuvent être limités aux cancers de pronostic favorable ou à ceux dont le score de Gleason est égal à 7.
- Actuellement, la définition de la récurrence biologique est établie selon les critères de Phoenix (nadir du PSA + 2 ng/mL). Or, initialement, elle était définie par les critères de l'ASTRO qui correspondaient à trois élévations successives du PSA à trois mois

d'intervalle ou au nadir du PSA + 0,4ng/mL. Cette définition est retrouvée dans certaines publications (30,48).

Au vue de ces éléments, notre étude s'appuie d'avantage sur les dernières recommandations des sociétés savantes et sur les pratiques des curiethérapeutes français.

Résultats en termes de survie sans récurrence biologique

Les principales études publiées sur la prise en charge des cancers de prostate de risque intermédiaire par curiethérapie sont détaillées dans le **Tableau 24**. Dans ces études, la SSRB à 5 ans et à 10 ans varie entre 61% à 96%.

A ce jour, l'étude multicentrique incluant le plus grand nombre de patients reste celle de Zelesky et *al.* (54). Dans cette étude, 2693 patients atteints d'un cancer localisé de la prostate ont été inclus : 1444 cancers de bas risque, 960 de risque intermédiaire et 192 de haut risque. Ils ont été traités par curiethérapie (Iode 125 ou palladium 103) entre 1988 et 1998. Le suivi médian était de 63 mois. La SSRB des patients traités pour un cancer de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque à 8 ans étaient respectivement de 74%, **61%** et de 39%.

L'étude de Kittel et *al.* est la plus récente (41). Il s'agit de l'une des plus grandes séries de patients. Entre 1996 et 2007, 1989 patients traités par curiethérapie exclusive à l'iode 125 ont été inclus dans cette étude monocentrique. Le suivi médian était de 6,8 ans. Les cancers de risque intermédiaire « favorable » regroupaient les cancers avec un seul critère de risque intermédiaire. Au-delà de deux critères, ils appartenaient au groupe « défavorable ». La SSRB à 5 ans était de 95,3% pour les bas risque (n=1219), de **90%** pour ceux de risque intermédiaire « favorable » (n=592), de **80,9%** pour ceux de risque intermédiaire « défavorable » (n=90) et 67,5% pour ceux de haut risque= (n=88).

Dans notre étude, les résultats obtenus sont prometteurs : la survie sans récurrence biologique à 5 ans est de **97,1%**. Ces résultats sont équivalents aux meilleures séries publiées.

Tableau 24 : Résultats des essais de curiethérapie pour les patients atteints d'un cancer localisé de la prostate.

Auteurs	Période d'inclusion	n patients inclus		Définition récidive biologique	Suivi médian (mois)	SSRB à 5 ans		SSRB à 10 ans	
		Bas risque	Risque intermédiaire			Bas risque	Risque intermédiaire	Bas risque	Risque intermédiaire
Kittel et al. 2015 (41)	1996-2007	1219	Favorable : 592 Défavorable : 90	Phoenix	81	95.3%	Favorable : 90% Défavorable : 80,9%	86,7%	79,3%
Yamada et al. 2015 (42)	2005-2014	156	152	Phoenix	68	94,8%	94,6%		
Merrick et al. 2015 (30)	1995-2012	851	Favorable : 460 Défavorable : 780	Nadir PSA +0,4ng/mL	102	-	-	SSRB à 15 ans : 98,6%	SSRB à 15 ans : 97,8% RI favorable 92,9% RI défavorable
Morris et al. 2013 (82)	2003-2015	586	419	Phoenix	90	96,7%		94,1%	
Taira et al. 2011 (50)	1995-2006	575	608	Phoenix	84	-	-	98,6%	96,5%
Herbert et al. 2012 (55)	1998-2006	-	439	Phoenix	60	-	G6 : 97% G7 : 94% (3+4) =95% (4+3) = 94%	-	-
Munro et al.2010 (49)	1995-2004		187	Phoenix	60	-	G7 (3+4) :87.9% G7 (4+3) : 96.6%	-	78% G7 (3+4) : 82,1% G7 (4+3) : 56,3%
Hinnen et al. 2010 (44)	1989-2004	552	369	Phoenix	69	95%	87%	88%	61%
Taira et al. 2010 (48)	1995-2005	319	144	Nadir PSA +0,4ng/mL	62	-	-	97,4%	96,4%
Zebendout et al. 2010 (47)	1994-2007	-	157	Phoenix	60	-	87,5%	-	81%
Cosset et al. 2008 (46)	1999-2004	533	276	Phoenix	43	97%	94% -G7 et PSA >10-15: 88% -G<7 et PSA 10-15: 95% - G7 et PSA<10: 94%	-	-
Zelefsky et al. 2007 (54)	1988-1998	1444	960	Phoenix	63	74%	61%	-	-

Comment expliquer nos résultats?

1) Sélection des patients

Nos résultats carcinologiques sont excellents grâce à une sélection rigoureuse des patients. Lorsque les premiers patients ont été traités, la distinction entre les cancers de risque intermédiaire « favorable » et ceux de risque intermédiaire « défavorable » n'existait pas. Néanmoins, la curiethérapie était réservée aux patients qui n'accumulaient que très peu de facteurs pronostics péjoratifs. Au terme de l'étude, 73% (n=98) de la population avait un cancer de risque intermédiaire « favorable ». Seulement, 37 patients (27%) avaient un cancer de risque intermédiaire « défavorable » : score de Gleason à 7 (4+3) (7 patients), envahissement tumoral de plus de 50% des biopsies prostatiques (19 patients) ou cancer avec 2 critères de risque intermédiaire (17 patients). Le faible taux de rechute (4 patients récidivants) ne nous a pas permis d'identifier formellement des facteurs prédictifs de récurrence (taux de PSA, stade TNM, score de Gleason, pourcentages de biopsies positives...).

Certaines études ont montré que les patients atteints d'un cancer prostatique de risque intermédiaire de pronostic favorable récidivent moins fréquemment que ceux de pronostic défavorable (30,46,49). L'étude de Merrick et *al.* a montré que le taux de récurrence biologique à 15 ans étaient de 1,4% chez les patients de bas risque, 2,2% chez ceux du groupe intermédiaire favorable, 7,1% chez ceux du groupe intermédiaire défavorable et 11,7% dans le cas des haut risque (30). L'étude de Cosset et *al.* a montré que les patients avec un taux de PSA supérieur ou égal à 10 ng/mL et un score de Gleason à 7 (soit 2 facteurs) avaient un contrôle de leur maladie inférieur aux autres patients ayant soit l'un ou l'autre des critères (46). Dans l'analyse en sous-groupe, on retrouvait une meilleure SSRB lorsqu'il n'y avait qu'un seul facteur classant le cancer prostatique dans les risques intermédiaires (95% si Gleason<7 et PSA 10-15 ; 94% si Gleason 7 et PSA<10, et 88% si Gleason 7 et PSA>15).

Les séries de curiethérapie étudiant l'impact du grade 4 majoritaire sur la récurrence biologique sont discordantes. L'étude de Munro et *al.* montre que les cancers prostatiques avec un score de Gleason à 7 (4+3) ont un moins bon pronostic que ceux de Gleason 7 (3+4) (49). Cette différence n'est pas retrouvée dans l'étude de Herbert et *al.* (55).

De plus, le nombre de biopsies positives est un facteur pronostique majeur en curiethérapie. En effet, l'efficacité de la curiethérapie semble inférieure si plus de la moitié ou le tiers des biopsies sont positives (50). Dans notre étude, 83% des patients ont moins de 50% de biopsies positives.

Cela montre que les cancers de risque intermédiaire regroupent des cancers avec des profils évolutifs très hétérogènes. Dans l'étude de Zelesky *et al*, aucune distinction entre ceux de pronostic favorable ou défavorable n'a été faite, contrairement à notre étude. Ceci pourrait être une des explications à leur taux plus important de récurrences.

Dans notre série, les patients ont eu un bilan loco-régional et général complet. L'extension extra-prostatique a été évaluée par la réalisation d'une IRM pelvi-prostatique systématique lorsqu'il n'y avait pas de contre-indication. Le curage ganglionnaire et les biopsies des vésicules séminales sont réalisés selon l'adhésion des équipes urologiques à cette intervention. L'IRM infirmait l'existence d'une effraction capsulaire dans 84% des cas. Aucun envahissement ganglionnaire n'a été retrouvé sur les curages ganglionnaires réalisés (62% des patients). Les scintigraphies osseuses et les scanners AP réalisés respectivement dans 75% et 36% des cas ne retrouvaient pas de métastases à distance. Au CHU de Poitiers, l'IRM fait partie du bilan préopératoire systématique depuis 2005. Il permet de proposer une escalade de dose focale sur l'index tumoral défini par fusion IRM-ultrason per opératoire. Les patients présentant à l'IRM une extension extra-prostatique (rT3a « fort » ou rT3b) ou ayant un envahissement des vésicules séminales (pT3b sur les biopsies) sont habituellement refusés pour une curiethérapie exclusive +/- hormonothérapie.

2) Traitement, paramètres dosimétriques et hormonothérapie

Le CHU de Poitiers dispose d'une équipe de curiethérapie expérimentée et formée à la procédure de dosimétrie per-opératoire, en temps réel, réalisée sous échographie transpérinéale. Cette procédure est devenue le gold standard de la prise en charge en curiethérapie de prostate. Il a été démontré que la réussite du traitement dépendait de l'expérience et du nombre de patients traités par le clinicien (56). Dans notre centre, le nombre total de patients traités par curiethérapie prostatique est important. Entre janvier 2006 et décembre 2012, 702 patients ont été traités. Treize récurrences biologiques ont été rapportées : 9 dans le groupe de faible risque (1,6%) et 4 (3%) dans le groupe de risque intermédiaire.

La qualité de l'implantation est également un facteur majeur. La réponse au traitement est dépendante de la dose et notamment de la valeur de la D90. En per-opératoire, la D90 doit

être supérieure à 140 Gy. Si elle est comprise entre 180 et 200 Gy, elle permettrait un meilleur contrôle tumoral du CaP (23,24). Pour les patients de risque intermédiaire, Munro et *al.* avaient montré une meilleure SSRB des patients porteurs d'un cancer de Gleason 7 avec $D_{90} \geq 140$ Gy par rapport à ceux avec une $D_{90} < 140$ Gy (49).

Dans notre étude, les recommandations en termes de doses au volume cible ont été respectées (1,11,35). Nos objectifs de D_{90} (supérieure à 160 Gy) ont été atteints pour quasiment tous les patients ($n=134$). La D_{90} était de 188 Gy en moyenne. Le volume de la prostate recevant plus de 100% de la dose prescrite (V_{100}) était supérieur à 95% pour tous les patients (moyenne de la $V_{100}= 99,91\%$). Le nombre de dosimétries post-opératoires n'est pas représentatif de l'ensemble de la cohorte. Néanmoins, dans l'échantillon examiné, la D_{90} est supérieure à 160 Gy. En effet, elle est de 180 Gy en moyenne. Dans 16 cas, la D_{90} était supérieure à 180 Gy.

Avec les techniques modernes, l'augmentation des doses de curiethérapie a permis d'obtenir de meilleurs résultats carcinologiques. Dans l'étude de Cosset et *al.*, la SSRB à 5 ans est de 94%, taux comparable à celui de notre étude. Les doses délivrées lors de l'implantation était semblable au nôtres : la D_{90} moyenne à J0 et à J30 était respectivement de 179 Gy et 182 Gy. Malgré une D_{90} le plus souvent comprise entre 180 et 190 Gy, la SSRB à 5 ans des patients inclus par Zebentout et *al.* est de 81%, valeur inférieure à nos résultats (47). Ceci peut s'expliquer par une sélection moins rigoureuse des patients : score de Gleason à 7 sans précision sur le grade majoritaire et inclusion de tumeur T2c/T3a (51% des patients). Dans l'étude de Zelefsky et *al.*, la SSRB des patients est plus basse que dans les études les plus récentes. La date de traitement et la D_{90} à J30 (< 130 Gy) étaient des facteurs prédictifs de récurrence.

De plus, l'hormonothérapie pourrait influencer sur les résultats carcinologiques des patients atteints d'un cancer prostatique de risque intermédiaire (55,57,58). Lee et *al.* ont étudié l'impact de l'hormonothérapie associée à la curiethérapie dans la prise en charge des cancers de risque intermédiaire « favorable » et de risque élevé (57). Dans l'ensemble de la cohorte, l'adjonction d'une hormonothérapie était associée à une meilleure SSRB à 5 ans (79% versus 54%). Néanmoins, cette étude rétrospective et datant des années 90 a inclus peu de patients du groupe intermédiaire et comprend de nombreux biais. Le suivi médian des patients traités par hormonothérapie était plus court (36 mois versus 63 mois). Les bénéfices de l'hormonothérapie pour les CaP de haut risque de récurrence pouvaient masquer l'absence de bénéfice pour ceux de risque intermédiaire. De plus, l'hormonothérapie pouvait « rattraper »

l'insuffisance de doses délivrées sur le volume cible. En effet, 33% des patients avaient une D90 inférieure à 140 Gy à J30. Une étude récente de Keane et *al.* suggère l'existence d'un bénéfice de l'hormonothérapie néo-adjuvante associée à la curiethérapie pour les cancers de risque intermédiaire de pronostic défavorable (58). En effet, la mortalité spécifique par cancer de la prostate est significativement moins importante lorsque la curiethérapie est associée à 4 mois d'hormonothérapie par rapport à un traitement combinant radiothérapie externe et curiethérapie. Cet avantage n'a pas été retrouvé pour les cancers de risque intermédiaire favorable.

D'autres études ne semblent pas confirmer l'efficacité de l'hormonothérapie dans le contrôle biologique des cancers de risque intermédiaire (59–61). Ash et *al.* ont rapporté l'absence d'effet de l'hormonothérapie en terme de SSRB pour les patients avec un cancer localisé de la prostate (61). Entre 1995 et 2001, cette étude prospective a inclus 667 patients qui ont été traités par curiethérapie à l'iode 125 (PD= 145 Gy). La moitié avait reçu une hormonothérapie. Le suivi médian était de 8,2 ans. Concernant les patients de risque intermédiaire, la SSRB était de 75,7% dans le groupe hormonothérapie comparé à 72,9% dans le groupe curiethérapie seule.

Bien que le type et la durée de l'hormonothérapie soient très variables dans notre étude, ce traitement pourrait expliquer les excellents résultats de SSRB car 94% des patients en ont bénéficié. L'ajout d'une hormonothérapie peut aussi expliquer le fait que l'on n'arrive pas à mettre en évidence de différence entre les cancers de risque intermédiaire favorable et de risque défavorable. Néanmoins, dans notre étude, les doses délivrées aux volumes cibles sont élevées et pourrait faire disparaître les bénéfices de l'hormonothérapie comme le suggère Stock et *al.* L'étude de Stock et *al.* a mis en évidence qu'une hormonothérapie associée à une curiethérapie avaient un impact sur la SSRB pour les patients dont la D90 était inférieure à 150 Gy mais pas pour ceux dont la D90 était comprise entre 150 et 200 Gy (62). Cette étude laisse entendre que l'hormonothérapie n'a pas d'impact lorsque les doses de curiethérapie sont suffisamment élevées.

Résultats en termes de survie spécifique et survie globale

Nos résultats en termes de survie spécifique et survie globale sont excellents. Compte-tenu du faible nombre de décès lié au CaP, la comparaison des survies globales n'a pas beaucoup d'intérêt.

4.1.2 Comparaison avec les résultats carcinologiques obtenus en radiothérapie externe et ceux obtenus après prostatectomie radicale

Problèmes rencontrés lors de la comparaison des cohortes de radiothérapie externe

- Les doses totales délivrées en radiothérapie externe peuvent être différentes.
- Les champs d'irradiation (lit prostatique +/- pelvis avec aires ganglionnaires) peuvent varier d'une étude à une autre.
- La définition de la récurrence biologique diffère entre la chirurgie, la radiothérapie externe et la curiethérapie, rendant difficile les comparaisons entre ces différents types d'études. Même au sein des séries chirurgicales, la définition des récurrences post-opératoires n'est pas identique. Elle peut être définie par un taux de PSA supérieur à 0,2 ng/mL à 2 reprises (le plus souvent) ou supérieur à 0,4 ng/mL, un taux de PSA post-opératoire détectable ou même un taux initialement indétectable qui devient détectable.
- La durée et le type d'hormonothérapie n'est pas toujours identique.

A ce jour, aucune étude randomisée ne compare la curiethérapie prostatique, la prostatectomie radicale et la radiothérapie externe chez les patients atteints d'un cancer prostatique de risque intermédiaire. Néanmoins, certaines séries semblent suggérer que la curiethérapie seule obtient de bons résultats carcinologiques en comparaison aux autres modalités de traitements (63–65). Dans notre série, la SSRB obtenue semble comparable à celle obtenue après prostatectomie radicale ou après radiothérapie externe associée ou non à une curiethérapie (bas ou haut débit de dose).

La revue de la littérature réalisée par Peinemann et *al.* a permis de comparer la curiethérapie bas débit à la chirurgie prostatique et à la radiothérapie externe dans la prise en charge des cancers localisés de la prostate (66). Cette revue a inclus 31 études dont une seule étude randomisée (Giberti et *al.* (67)). Les patients inclus avaient des cancers prostatiques tous risques confondus. Les caractéristiques des patients n'étaient pas identiques d'une étude à une autre (notamment au niveau de l'âge). Les modalités de traitement différaient : utilisation d'iode 125 ou de palladium 103 en curiethérapie, techniques chirurgicales différentes (conservation ou non des BVN, voie d'abord chirurgical rétropubienne ou laparoscopique), champs et doses de radiothérapie différents. La supériorité de l'une ou

l'autre des modalités thérapeutiques en termes de SG, SSP et SSRB n'a pas pu être mise en évidence.

La revue de la littérature de Grimm et *al.* a permis de comparer les différentes études rétrospectives publiées entre 2000 et 2010 des patients traités pour un cancer localisé de la prostate selon les différentes options thérapeutiques (63). Le suivi médian était d'au moins 5 ans. Cette étude semble suggérer que la curiethérapie seule ou associée à la radiothérapie externe serait la meilleure option pour les CaP de risque intermédiaire (**Figure 16**). En effet, la SSRB des patients traités par curiethérapie (bas débit ou haut débit) seule ou associée à une radiothérapie était meilleure que celles des patients traités par radiothérapie exclusive ou par prostatectomie radicale. Néanmoins, il s'agissait d'études rétrospectives incluant des patients avec un cancer prostatique aussi bien de risque intermédiaire favorable que défavorable.

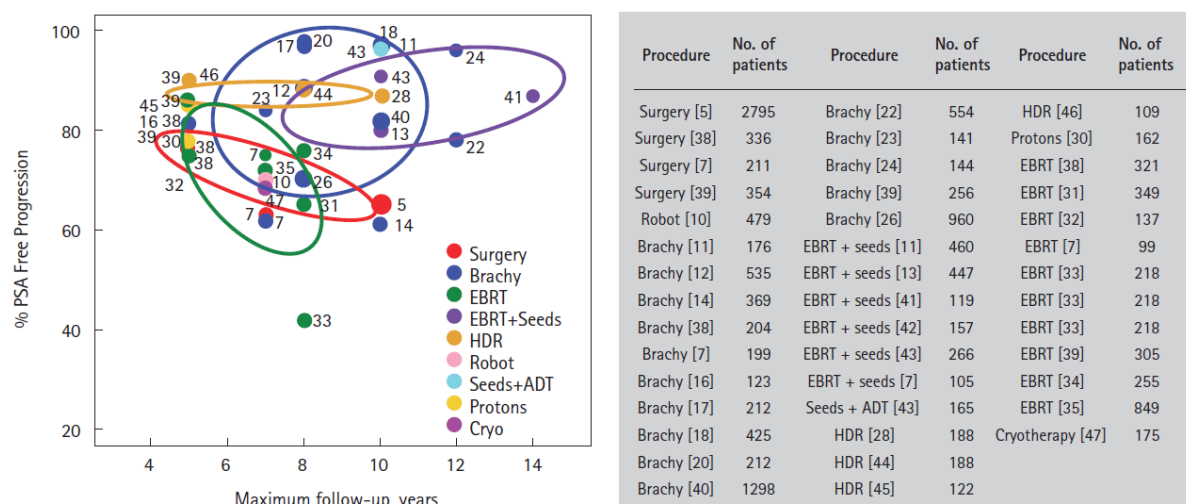


Figure 16 : Pourcentage de survie sans progression du PSA au maximum de suivi des patients avec un cancer prostatique de risque intermédiaire traité par différentes options thérapeutiques. (Surgery= chirurgie, Brachy= curiethérapie, EBRT = radiothérapie externe, EBRT+Seeds= radiothérapie externe et curiethérapie bas débit, HDR= curiethérapie haut débit, Robot= chirurgie avec robot, Seeds+ADT= curiethérapie et hormonothérapie, Protons= Protonthérapie, Cryo= Cryothérapie) (63)

L'étude de Vassil et *al.* est une étude prospective monocentrique comparant les SSRB après curiethérapie bas débit, radiothérapie et chirurgie par voie laparoscopique ou rétropubienne de 979 patients traités entre 1996 et 2005 pour un CaP de risque intermédiaire (64). Les patients avaient un seul critère de risque intermédiaire (T2b/T2c ou score de Gleason 7 ou 10<PSA<20ng/mL). **Cette étude suggère une équivalence entre la curiethérapie, la radiothérapie externe et la chirurgie par voie rétropubienne. Il existe une supériorité de chacun de ces traitements par rapport à la chirurgie par voie**

laparoscopique. En effet, malgré des doses de curiethérapie inférieures aux doses recommandées dans 43% des cas ($D_{90} < 144$ Gy), la SSRB à 5 ans est de **89,5%** en curiethérapie, 85,7% en radiothérapie externe, 79,9% en chirurgie par voie rétropubienne et 60,2% en chirurgie par voie laparoscopique. La modalité de traitement était un facteur de récurrence biochimique en analyse multivariée. Les patients traités par chirurgie laparoscopique avaient les plus mauvais taux de contrôle biologique.

Crook *et al.* semble suggérer que la curiethérapie est supérieure à la chirurgie radicale dans les cancers de prostate de risque intermédiaire et de haut risque (65). Ce rapport a inclus 80 études réalisées ces 5 dernières années : 33 séries chirurgicales, 25 séries de curiethérapie et 22 études comparant les 2 techniques. Concernant la curiethérapie des cancers de risque intermédiaire, la SSRB à 5 ans varie de **87 à 97%** et à 10-12 ans de **82 à 96%** (11 études). Quant à la chirurgie, les taux sont nettement inférieurs : 60% à 5 ans et entre 60-62% à 10-12 ans mais il n'y a que 4 études. Cette revue de la littérature a l'avantage de s'intéresser aux résultats récents et par conséquent, aux dernières modalités utilisées. En radiothérapie externe et en curiethérapie, l'escalade de dose permet d'avoir des doses biologiques équivalentes très élevées (> 200 Gy voir > 268 Gy avec la curiethérapie haut débit). Néanmoins, les cancers de risque intermédiaire sont très hétérogènes et les caractéristiques des populations étudiées ne sont pas détaillées. De plus, les modalités de curiethérapie sont très variées : curiethérapie bas ou haut débit, association ou non à une radiothérapie externe ou à une hormonothérapie.

L'étude ASCENDE-RT* est un essai randomisé multicentrique qui a comparé une radiothérapie externe exclusive (78 Gy) à une radiothérapie pelvienne (46 Gy) associée à un boost par curiethérapie à l'iode 125 (dose périphérique de 115 Gy) chez les patients porteurs d'un cancer de prostate de risque défavorable (risque intermédiaire et haut risque) (68). Tous les patients ont reçu une hormonothérapie pendant un an. La radiothérapie combinée à la curiethérapie a montré de meilleurs résultats en termes de survie sans progression (à 9 ans, 63% versus 83%).

Une étude rétrospective montre que l'association radiothérapie externe et curiethérapie augmente modestement la survie globale par rapport à la curiethérapie seule (bas ou haut débit) dans la prise en charge des cancers de risque intermédiaire (survie globale à 5 et 7 ans : respectivement de 91,4% *versus* 90,2% et de 85,7% *versus* 82,9%) (69). Néanmoins, ce bénéfice semble s'estomper lorsque les patients ont une ou plusieurs co-morbidités (score de

Charlson ≥ 1). Cela semble suggérer que le traitement combiné devrait être réservé aux patients avec un bon performans status. De plus, l'ajout d'une radiothérapie externe à un traitement par curiethérapie augmente le risque de toxicités et par conséquent, peut altérer d'avantage la qualité de vie des patients.

Les données de notre série semblent conforter les études qui suggèrent que la curiethérapie seule obtient de bons résultats carcinologiques. En l'absence d'étude randomisée, les options thérapeutiques curatrices raisonnables pour le risque intermédiaire favorable sont :

- La prostatectomie radicale
- La radiothérapie externe avec escalade de dose sans hormonothérapie
- La curiethérapie sans radiothérapie externe associée.

4.2 Toxicité urinaire, digestive et sexuelle

4.2.1 Comparaison aux autres cohortes de curiethérapie

Toxicité urinaire

La principale toxicité de la curiethérapie est urinaire. La toxicité urinaire retrouvée dans notre étude est similaire à celle des études précédemment publiées (70–72). Il y a très peu de toxicité urinaire grade 3 (9%) ce qui rend ce traitement acceptable. Ces bons résultats en termes de toxicité urinaire sont liés à la sélection des patients : aucun n'avait de score IPSS supérieur à 15 et uniquement 6% avaient un traitement médicamenteux à visée urinaire.

La **toxicité aigue** est marquée par l'apparition d'une dysurie, d'une pollakiurie et de brûlures mictionnelles chez un grand nombre de patients. Elle est le plus souvent liée à des urétrites. Dans de nombreuses séries de curiethérapie, le score IPSS augmente rapidement et de manière importante dans les 2 premiers mois suivant l'implantation : le score IPSS passe de +5 à +12 points au-dessus de la valeur de base. La sévérité des symptômes urinaires est surtout observée la première année. Un retour progressif à la normale est observée en 12 à 24 mois dans au moins 75% des cas (70,71,73,74). Cette évolution du score IPSS est également observée dans notre étude.

Une **rétenction aigue d'urine** peut survenir dans le mois qui suit le geste et nécessiter un geste de dérivation urinaire. Sa fréquence varie de 1,5 à 22% (39,75). Dans ce contexte, l'indication d'une RTUP a lieu dans 2 à 25% des cas (41,70,71). Dans notre étude, 4,6% des patients ont une rétenction aigue d'urine dans un délai moyen de 2 mois ; 4,6% ont eu une RTUP. Ce taux de rétenction plutôt faible est tout à fait acceptable. Ceci peut s'expliquer par le fait que peu de patients avaient des troubles mictionnels obstructifs pré-existants, qu'aucun n'avait de score IPSS élevé et que la majorité avait un volume prostatique faible.

Le taux de sténoses urétrales rapportées dans la littérature est faible (<5%), moins de 2% nécessite une dilatation urétrale (67,71,72). Nos résultats sont similaires car notre taux de sténoses urétrales symptomatiques ayant nécessité un geste chirurgical est de 2,3% (3 urétrotomies).

Une **toxicité urinaire tardive** est possible dans 20% des cas. Elle est dépendante des symptômes avant curiethérapie. Dans l'étude de Kittel et *al.*, la toxicité urinaire tardive de grade 3 touche 7,8% des patients. Environ la moitié des patients qui ont eu une toxicité urinaire grade ≥ 3 ont eu une RTUP après curiethérapie (81 patients, 4,1% de la cohorte). Deux patients ont eu une fistule recto-urétrale (toxicité grade 4) mais ces patients avaient eu auparavant de multiples RTUP post -implantation.

Le taux de rétenction d'urine un an après l'implantation est rare de l'ordre de 1,1% (70). Dans notre étude, 3 patients ont été dans ce cas-là. Il représente 2,3% patients de la cohorte. Tous ces patients ont bénéficié d'une RTUP.

A long terme, le score IPSS moyen a une valeur de +1 ou +2 points au-dessus de sa valeur initiale dans les 2 ans qui suivent le traitement et reste stable dans le temps (76). Nous observons également ce phénomène dans notre étude avec un score IPSS moyen initial de 3,7 et à 2 ans de 6,1. Il se stabilise aux alentours de 5 les années suivantes.

Concernant l'incontinence urinaire, Stone et Stock ont rapporté un taux d'incontinence urinaire variant de 0% à 19% sans RTUP associé et de 0% à 85% chez les patients ayant eu une RTUP (39). Néanmoins, cette étude regroupait les résultats de séries dans lesquelles la définition et l'évaluation de l'incontinence urinaire différaient. En regardant les problèmes d'incontinence nécessitant le port de protection, Stone et Stock ont retrouvé un risque global de 0,7% pour les patients qui n'ont pas eu de RTUP et de 6,1% dans les autres cas (72).

Dans notre série, il n'y avait pas d'incontinence urinaire totale mais 6,9% des patients (n=9) avaient eu recours au port de protection pour des fuites urinaires. La réalisation d'une RTUP avait probablement entraîné une incontinence urinaire partielle pour 2 patients. Ce taux d'incontinence semble acceptable.

Toxicité digestive

Les effets secondaires digestifs sont moins fréquents que les symptômes urinaires (48% versus 89% dans notre étude). Aucune toxicité de grade 3 n'a été décrite dans notre série.

Le taux de rectite rapporté dans les séries de curiethérapie associée ou non à la radiothérapie externe varie entre 0,5% et 24% (39,72,77). Les rectorragies persistent dans 11,5 à 24% des cas à 5 ans (75). Dans l'étude de Kittel et *al.*, 16,3% des patients avaient des saignements rectaux mais uniquement 1,8% des patients avaient une rectite identifiée à la coloscopie (41).

Dans notre étude, 34 (26%) patients avaient des saignements rectaux. Les rectorragies étaient de gravité mineure (22% de grade 1, 4% de grade 2) et le plus souvent réversibles. En revanche, la coloscopie a confirmé l'existence d'une rectite radique pour 7 patients sur 13 (télangiectasies ou muqueuse hémorragique). Compte-tenu que la majorité des patients n'ont pas eu de coloscopie, il est probable que le taux de rectite radique est inférieur à 26%. En effet, d'autres causes de saignements rectaux sont fréquentes, comme par exemple les saignements liés à des syndromes hémorroïdaires.

Toxicité sexuelle

Les taux de troubles de l'érection rapportés dans la littérature sont de 5% à 61% après curiethérapie (78,79). Dans une étude prospective multicentrique portant sur 306 patients traités par curiethérapie, 51% se plaignaient d'érection de mauvaise qualité 2 ans après le traitement contre 30% avant, soit 21% de dysfonction érectile supplémentaire (80). Dans l'étude STIC, la dysfonction érectile à 18 mois était observée chez 45,8% des cas après curiethérapie (74). Dans l'étude de Bottomley et *al.*, le taux de patients ayant des érections suffisantes pour permettre des rapports sexuels était de 32,4% après traitement contre 77,2% avant traitement. Le suivi était de 2 à 8 ans (81). Il a également montré que la diminution de la fonction sexuelle dans le temps était liée à l'âge plus avancé des patients et qu'elle pourrait être liée aux effets à long terme d'une hormonothérapie (70,82,83). Les patients plus jeunes (<70 ans) au moment de l'implantation préservent mieux leur fonction sexuelle.

Dans notre étude, le nombre de patients pouvant avoir des érections permettant les rapports sexuels a diminué un mois après le traitement (48% avant traitement *versus* 16% à 1 mois). Puis, certains patients ont récupéré une fonction érectile dès la fin de la première année

de traitement : 38% (n=46) des patients avaient des érections permettant une activité sexuelle. Néanmoins, la qualité des érections semblent être altérée chez un plus grand nombre de patients : 15% ont eu recours à un traitement médical visant à faciliter les érections 2 ans après l'implantation contre 2% avant le traitement. De plus, il y avait une majoration de 18% du nombre de patients n'ayant plus aucune érection. Le taux limité de réponse aux questionnaires (93 réponses avant traitement et 86 à 2 ans) rend l'interprétation de nos résultats difficiles. Il semble qu'il y ait une diminution de la fonction sexuelle dans le temps. Celle-ci est liée au traitement par curiethérapie mais également à l'âge plus avancé des patients et potentiellement aux effets de l'hormonothérapie.

4.2.2 Analyse dosimétrique et contraintes aux organes à risque

Les contraintes dosimétriques aux organes à risque (urètre, rectum) permettant une limitation des toxicités n'ont pas toujours été respectées.

Concernant l'urètre, la dose maximale reçue par 30% du volume de l'urètre (uD30) moyenne était de 188 Gy. Vingt patients avaient une uD30 dépassant 200 Gy (dose supérieure aux recommandations ESTRO et ABS) mais aucun ne dépassait la dose de 240 Gy (150% de la dose de prescription).

Concernant le rectum, le volume recevant 100% de la dose prescrite (rV00 ou rV160Gy) médian était de 0,06cc, largement inférieure au volume de 1cc recommandé. Néanmoins, 2 patients avaient une rV100 qui dépassait cette valeur seuil. La dose maximale reçue par 2cc (rD2cc) était inférieure à 145Gy pour 130 patients. Cinq patients ne respectaient pas les contraintes dosimétriques établies par l'ESTRO à savoir une rD2cc < 145 Gy.

Concernant la dosimétrie post-opératoire, la rV00 de 7 patients était supérieure à 1,3cc. Dans tous les autres cas, les contraintes de la rV100 ont été respectées.

4.2.3 Comparaison avec les autres traitements des cancers localisés de la prostate de risque intermédiaire

Dans la revue de la littérature réalisée par Peinemann et *al.*, les auteurs semblent montrer que la curiethérapie préserve mieux la fonction et la continence urinaire ainsi que la fonction sexuelle par rapport à la chirurgie (66). En comparaison à la radiothérapie externe, elle semble avoir une toxicité urinaire tardive grade 2 ou 3 plus élevée mais une toxicité digestive moins importante.

Dans les essais comparant curiethérapie et chirurgie prostatique, il a été montré que la curiethérapie entraînait des troubles irritatifs aigus plus élevés que la prostatectomie mais que la toxicité urinaire tardive était similaire (67,74,84). Néanmoins, le taux d'incontinence urinaire et de sténoses urétrales était plus élevé après chirurgie (67,74,84,85).

Les complications rectales sont observées le plus souvent après curiethérapie mais elles restent peu fréquentes (74). A 5 ans, il n'y a pas de différence en terme de toxicité digestive entre les 3 traitements (84).

Concernant la toxicité sexuelle, la curiethérapie permet de conserver une meilleure fonction érectile dans les suites immédiates du traitement (74,84). Dans l'étude française du STIC, une dysfonction érectile était rapportée chez 45,8% des patients après curiethérapie contre 83,3% après chirurgie à 18 mois (74).

Certaines études montrent qu'à long terme, cette différence en terme de toxicité sexuelle s'estompe entre les 2 groupes traités soit par chirurgie, soit par curiethérapie (67). Mais d'autres études comme celle de Crook et *al.* suggèrent que la curiethérapie préserve mieux la sexualité à long terme : la possibilité d'avoir une érection et d'atteindre l'orgasme était plus fréquente après une curiethérapie. Les érections étaient de meilleure qualité dans le groupe curiethérapie (84).

En conclusion, il semble que les patients traités par curiethérapie ont moins d'incontinence urinaire mais plus de troubles urinaires irritatifs en comparaison aux 2 autres modalités. Dans les premières années, ce traitement préserve mieux la fonction érectile qu'un traitement chirurgical. Néanmoins, la chirurgie entraîne moins de toxicité digestive (notamment moins de rectorragies). Le taux de rectite radique après curiethérapie reste plus faible qu'après radiothérapie externe.

4.3 Forces et limites de notre étude

Notre série est rétrospective. Elle comporte tous les biais inhérents à ce type d'étude. Pourtant, elle nous permet de faire le point sur les indications de la curiethérapie bas débit dans les cancers de prostate de risque intermédiaire et de réaliser une évaluation de nos pratiques.

En comparaison à d'autres études comme celle de Zelefsky et *al.* ou de Kittel et *al.*, notre série reste modeste car elle est issue d'un unique centre de soins et réalisée par une même équipe. Cependant, notre cohorte a l'avantage d'avoir inclus des patients traités de manière consécutive. De plus, des auto-questionnaires ont été mis en place dans le service permettant de réaliser ce type d'étude. Le taux de réponse aux questionnaires était par ailleurs relativement important.

Le suivi de nos patients était de 48 mois. Ceci n'est pas assez long, les récurrences de ces cancers peuvent apparaître plus tardivement. Dans notre étude, le délai médian de récurrence est déjà de 39 mois. Dans l'étude de Vassil et *al.*, il était de 34 mois (64).

D'autre part, avant toute étude rétrospective, le score histopronostique de Gleason doit être soumis à relecture. Il est sujet à modification et doit être réévalué selon les critères les plus récents issus des recommandations de l'ISUP de 2005 (86). Pour répondre au problème de la nouvelle classification, nous avons sélectionné des patients traités après 2005. Dans une étude de Fromont et *al.*, la relecture des lames par un anatomopathologiste expérimenté avaient permis un reclassement histopathologique dans 15% des cas (86). Cette relecture avait montré une majoration des facteurs histopathologiques de mauvais pronostic (score de Gleason plus élevé, stade plus avancé, marges de résection positives) chez les patients ayant récidivé. Par conséquent, une relecture centralisée des lames des patients inclus dans notre étude par un médecin spécialisé en urothologie aurait probablement mis en évidence des facteurs histopathologiques plus péjoratifs. Malgré l'absence de relecture, la curiethérapie apparaît comme une option thérapeutique intéressante compte tenu de nos bons résultats en termes de survie sans progression biochimique.

La dosimétrie post-opératoire est recommandée par l'ABS. Elle permet d'évaluer la qualité de l'implantation (1). Certaines équipes ont d'ailleurs montré que la dosimétrie à J0 et à J30 étaient différentes. Ce phénomène pouvait être en rapport avec la disparition de l'œdème prostatique (87,88). Pour diverses raisons notamment le manque de ressources humaines, la dosimétrie post-opératoire est réalisée au CHU de Poitiers uniquement pour les

patients présentant un « bounce » du PSA ou durant la phase de formation d'un nouvel opérateur. Malgré l'absence d'un grand nombre de dosimétrie post-opératoire, notre étude permet de supposer que la qualité de l'implantation est bonne au vue des résultats carcinologiques.

4.4 Perspectives

Au vue de nos bons résultats carcinologiques et des effets secondaires acceptables, la curiethérapie à bas débit de dose semble être une bonne option dans le traitement des cancers de prostate de risque intermédiaire (plutôt ceux de pronostic favorable). De larges études randomisées comparant les différentes modalités de traitement sont nécessaires pour montrer l'équivalence ou la supériorité de l'une ou de l'autre des options. Ces études pourraient modifier les « guidelines » notamment européennes qui à l'heure actuelle ne mentionnent pas la curiethérapie seule comme une alternative pour ce groupe de patient.

L'étude du RTOG 0232 est un essai de phase III qui compare la curiethérapie bas débit seule à l'association radiothérapie externe et curiethérapie chez les patients de risque intermédiaire (89). Les résultats de cet essai permettront de mieux identifier la place de la curiethérapie prostatique exclusive.

L'avantage du traitement par curiethérapie est d'être réalisé en une seule fois contrairement à la radiothérapie externe qui nécessite des aller-retour itératifs. Son coût est comparable à celui de la prostatectomie radicale.

Dans notre étude, de nombreux patients ont bénéficié d'une hormonothérapie notamment à visée cytoréductrice. L'intérêt de l'hormonothérapie en association avec la curiethérapie dans la prise en charge des cancers de risque intermédiaire n'est pas démontré et mérite d'être étudié.

La radiothérapie moderne évolue vers l'hypofractionnement pour des raisons radiobiologiques, économiques et de qualité de prise en charge pour le patient. La curiethérapie à haut débit de dose en une fraction et le traitement partiel de la prostate par curiethérapie focale (bas débit ou haut débit de dose) sont deux voies de recherche prometteuses pour des patients bien sélectionnés. Ces traitements sont réalisées en ambulatoire. La curiethérapie focale pourrait permettre de réduire la toxicité urinaire, digestive et sexuelle par rapport à la curiethérapie totale à bas débit.

4.5 Conclusion

Cette étude confirme la place de la curiethérapie à l'iode 125 dans l'arsenal thérapeutique du traitement des cancers prostatiques de risque intermédiaire « favorable » (score de Gleason 7 (3+4), stade T2b/T2c, 10 <PSA<20ng/mL ou taux de biopsies envahies ≤50%). Un bilan d'extension rigoureux doit être réalisé avec notamment la réalisation d'une IRM prostatique afin d'éliminer une extension extra-prostatique. Dans notre série, la curiethérapie bas débit à l'iode 125 associée à une hormonothérapie courte a montré de bons voir excellents résultats en termes de contrôle biologique. La toxicité urinaire, digestive et sexuelle est tout à fait acceptable par rapport aux autres options thérapeutiques à visée curatrices.

Cette option thérapeutique doit être discutée lors de la prise en charge d'un patient de pronostic intermédiaire « favorable » dont l'espérance de vie permet d'envisager un traitement curatif. Elle offre au patient un choix supplémentaire dans le traitement des cancers de prostate de risque intermédiaire.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de lecture de l'IRM multiparamétrique de prostate (PI-RADS version 2)

		SCORE	CRITERES
		1	Hypersignal uniforme
T2	ZONE PERIPHERIQUE	2	Hyposignal linéaire, triangulaire ou géographique mal défini
		3	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5
		4	Hyposignal discret, homogène, focal/masse limitée à la prostate
		5	Hyposignal focal homogène avec extension extracapsulaire ou de caractère invasif OU effet de masse sur la capsule (bombement) OU large contact (15 mm) avec la capsule
	ZONE DE TRANSITION ET SFM	SCORE	CRITERES
		1	Hypersignal homogène ou contours bien définis OU hétérogène bien limité "chaos organisé"
		2	Zone d'hyposignal plus homogène, restant bien délimitée
		3	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5
		4	Zone d'hyposignal plus homogène, mal délimitée ; " comme effacée au fusain "
		5	idem 4, mais provenant dans le SFM antérieur ou la corne antérieure de la ZP , habituellement de forme lenticulaire ou en forme de goutte
DIFFUSION		SCORE	CRITERES
		1	ADC et Diffusion normaux
		2	ADC bas + Hypersignal Diffusion diffus. Pas de lésion focale en dehors des anomalies de forme linéaire, triangulaire ou géométrique
		3	Apparence intermédiaire 1/2 ou 4/5
		4	ADC bas focal MAIS isointense en Diffusion
		5	ADC bas et hypersignal Diffusion focal/masse
PERFUSION		SCORE	CRITERES
		1	courbe de type 1 (rehaussement progressif)
		2	courbe de type 2 (pic, puis plateau)
		3	courbe de type 3 (pic puis décroissance)
		+1	lésion focale (seulement si type 2-3)
		+1	asymétrique OU localisation inhabituelle de la ZT (SFM) (seulement si type 2-3)

Annexe 2 : Tables de Partin

TABLE I. Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extraprostatic extension	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Seminal vesicle (+)	—	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Organ confined	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extraprostatic extension	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extraprostatic extension	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extraprostatic extension	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE II. Clinical Stage T2a (palpable <1/2 of one lobe)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	Extraprostatic extension	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Organ confined	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extraprostatic extension	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Organ confined	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extraprostatic extension	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Organ confined	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
>10.0	Organ confined	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extraprostatic extension	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE III. Clinical Stage T2b (palpable >1/2 of one lobe, not on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-49)
	Extraprostatic extension	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-58)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	Organ confined	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-34)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-68)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	Organ confined	75 (55-93)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-29)
	Extraprostatic extension	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-69)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	Organ confined	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	Extraprostatic extension	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-67)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-29)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
>10.0	Organ confined	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	Extraprostatic extension	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-59)
	Seminal vesicle (+)	—	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-40)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE IV. Clinical Stage T2c (palpable on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	86 (71-97)	73 (63-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	Extraprostatic extension	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	Organ confined	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	Extraprostatic extension	22 (6-42)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	Organ confined	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	Extraprostatic extension	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	Lymph node (+)	—	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	Organ confined	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	Extraprostatic extension	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	Lymph node (+)	—	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
>10.0	Organ confined	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	Extraprostatic extension	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	Lymph node (+)	—	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

Annexe 3 : Evaluation de la toxicité urinaire selon les critères du CTCAE v4.0.

Affections des voies urinaires

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Hématurie	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant une sonde urinaire ou un drainage vésical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Hématurie macroscopique ; nécessitant une transfusion, un traitement IV ou une hospitalisation ; nécessitant une intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale élective ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie en urgence	Décès	Trouble caractérisé par un résultat biologique indiquant la présence de sang dans les urines.
Incontinence urinaire	Occasionnelle (ex : accompagnant toux, éternuement, etc.), ne nécessitant pas de protection	Spontanée ; nécessitant des protections ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Intervention requise (ex : clamp, injections de collagène) ; nécessitant une chirurgie ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-	Trouble caractérisé par une incapacité à contrôler l'écoulement de l'urine de la vessie.
Pollakiurie	Présent	Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; nécessitant un traitement médical	-	-	-	Trouble caractérisé une miction à intervalles rapprochés.
Rétention urinaire	Ne nécessitant pas de sonde urinaire ou sus-pubienne ni de sondage intermittent ; vidange possible avec résidu	Nécessitant une sonde urinaire ou sus-pubienne ou un sondage intermittent ; traitement médicamenteux requis	Nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie élective ; perte significative de fonctionnalité et de masse du rein touché	Mise en jeu du pronostic vital ; défaillance d'organe ; intervention chirurgicale requise en urgence	Décès	Trouble caractérisé par l'accumulation de l'urine dans la vessie en raison d'une impossibilité d'uriner.
Urgence urinaire	Présent	Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; traitement médical requis	-	-	-	Trouble caractérisé par un besoin urgent d'uriner.
Cystite non infectieuse	Hématurie microscopique ; augmentation légère de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie ou de la nycturie ; apparition d'une incontinence urinaire	Hématurie modérée ; augmentation modérée de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie, de la nocturie ou de l'incontinence ; nécessitant une sonde urinaire ou un drainage vésical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Hématurie importante ; nécessitant une transfusion, un traitement IV ou une hospitalisation ; nécessitant une intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale élective	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une inflammation de la vessie non provoquée par une infection du tractus urinaire.

Annexe 4 : Evaluation des symptômes digestifs selon les critères du CTCAE v4.0.

Affections gastro-intestinales

CTCAE v4.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Définition du terme CTCAE v4.0
Hémorragie rectale	Légère ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; nécessitant un traitement médical ou une cautérisation mineure	Nécessitant une transfusion, un examen radiologique, endoscopique ou indication d'une chirurgie élective	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par un saignement de la paroi rectale s'écoulant par l'anus.
Hémorragie hémorroïdale	Légère ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; nécessitant un traitement médical ou une cautérisation mineure	Nécessitant une transfusion, un examen radiologique, endoscopique ou indication d'une chirurgie élective	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par le saignement d'hémorroïdes.
Ballonnements	Pas de modification de la fonction intestinale ou de la prise alimentaire	Symptomatique, diminution de la prise alimentaire ; modification de la fonction intestinale	-	-	-	Trouble caractérisé par une sensation de plénitude inconfortable de l'abdomen rapportée par le patient.
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	Symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par une évacuation intestinale irrégulière et peu fréquente ou difficile.
Flatulence	Symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement	Symptômes modérés ; persistants ; conséquences psychosociales	-	-	-	Trouble caractérisé par la présence excessive de gaz dans le tractus gastro-intestinal.
Hémorroïdes	Asymptomatique ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un cerclage ou un traitement médical	Symptômes sévères ; nécessitant un examen radiologique, endoscopique ou une chirurgie élective	-	-	Trouble caractérisé par la présence de veines dilatées dans le rectum et la région avoisinante.
Incontinence fécale	Utilisation occasionnelle de protections	Utilisation quotidienne de protections	Symptômes sévères ; indication d'une chirurgie élective	-	-	Trouble caractérisé par l'incapacité à contrôler la sortie des selles du rectum.
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès	Trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.

Annexe 5 : Score IPSS (Score international de symptômes de la prostate) et score évaluant la qualité de vie liée aux symptômes urinaires

IPSS : International Prostate Score Symptom							
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	
Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois	
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	0	1	2	3	4	5	
• 0 – 7 = léger • 8 – 19 = modéré • 20 – 35 = sévère							Total = IPSS :

Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires								
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6	

Annexe 6 : Questions sur les troubles digestifs (extrait du questionnaire de l'EORTC QLQ-C30 et QLQ-PRT23)



EORTC QLQ-C30 (version 3)

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé ?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4



EORTC QLQ – PRT23

	Pas du tout	Un peu	Assez bien	Beaucoup
31. Avez-vous ressenti des ballonnements au niveau de votre abdomen ?	1	2	3	4
32. Avez-vous été gêné par des gaz ou des flatulences ?	1	2	3	4
33. Avez-vous constaté des gargouillements excessifs au niveau de votre abdomen ?	1	2	3	4
35. Avez-vous eu des pertes (fuites) involontaires de selles liquides ?	1	2	3	4
37. Avez-vous ressenti des douleurs abdominales ou des crampes sans rapport avec la défécation ?	1	2	3	4
38. Avez-vous ressenti des douleurs ou des crampes au niveau du rectum (profondément dans l'anus) ?	1	2	3	4
39. Avez-vous ressenti des douleurs/une gêne autour de votre orifice anal (anus) ?	1	2	3	4
40. Avez-vous observé du sang rouge vif dans vos selles ?	1	2	3	4
41. Avez-vous observé des caillots de sang de couleur foncée dans vos selles ?	1	2	3	4
52. Avez-vous eu dû prendre des médicaments contre la diarrhée ?	Oui		Non	
53. Combien de fois au maximum avez-vous dû aller à la selle sur une période de 24 heures ? Veuillez indiquer le nombre dans la case ci-contre.				

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. févr 2012;11(1):6-19.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. avr 2011;61(2):69-90.
3. Les cancers en France - Edition 2014 - Institut National Du Cancer. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2014>
4. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
5. Boissier R. The prostate specific antigen (PSA). *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. nov 2011;21(11):798-800.
6. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. nov 2010;20 Suppl 4:S217-251.
7. Haute Autorité de Santé -ALD n° 30- Cancer de la prostate. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_725257/fr/ald-n-30-cancer-de-la-prostate
8. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. nov 2013;23 Suppl 2:S69-101.
9. Heidenreich A, Abrahamsson P-A, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol*. sept 2013;64(3):347-54.
10. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. janv 2014;65(1):124-37.
11. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. déc 2000;57(3):315-21.
12. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. sept 2005;29(9):1228-42.

13. D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* janv 2001;165(1):126-9.
14. Harnden P, Shelley MD, Clements H, Coles B, Tyndale-Biscoe RS, Naylor B, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer.* 1 janv 2007;109(1):13-24.
15. Ding W, Lee J, Chamberlain D, Cunningham J, Yang L, Tay J. Twelve-month prostate-specific antigen values and perineural invasion as strong independent prognostic variables of long-term biochemical outcome after prostate seed brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2012;84(4):962-7.
16. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology.* 2008;53(2):177-83.
17. Guzzo TJ, Levin BM, Lee R, Guo M, Chen Z, Whittington R, et al. Relationship of biochemical outcome to percentage of positive biopsies in men with clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Urology.* avr 2008;71(4):723-7.
18. 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.* mars 2012;61(3):480-7.
19. Masterson TA, Bianco FJ, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* avr 2006;175(4):1320-1324-1325.
20. D'Amico AV, Hui-Chen M, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at high risk for death from prostate cancer. *J Urol.* déc 2006;176(6 Pt 2):S11-15.
21. Palma D, Tyldesley S, Blood P, Liu M, Morris J, Pickles T, et al. Pretreatment PSA velocity as a predictor of disease outcome following radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2007;67(5):1425-9.
22. Nowak J, Malzahn U, Baur AD, Reichelt U, Franiel T, Hamm B, et al. The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer. *Acta Radiol Stockh Swed.* 1987. janv 2016;57(1):107-14.
23. Fromont G, Molinié V, Soulié M, Salomon L. Analysis and prognostic factors of the specimen of radical prostatectomy in prostate cancer. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol.* nov 2015;25(15):999-1009.
24. Shiraishi Y, Yoroza A, Ohashi T, Toya K, Saito S, Nishiyama T, et al. A dose-response analysis of biochemical control outcomes after (125)I monotherapy for patients with favorable-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 déc 2014;90(5):1069-75.

25. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol.* avr 2002;41(4):434-9.
26. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2006;64(2):527-33.
27. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 16 sept 1998;280(11):969-74.
28. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* févr 2010;8(2):162-200.
29. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol.* déc 2013;64(6):895-902.
30. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Fiano R, Adamovich E. Stratification of brachytherapy-treated intermediate-risk prostate cancer patients into favorable and unfavorable cohorts. *J Contemp Brachytherapy.* déc 2015;7(6):430-6.
31. Jung J-W, Lee JK, Hong SK, Byun S-S, Lee SE. Stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* juin 2015;115(6):907-12.
32. Guérif S, Latorzeff I, Lagrange J-L, Hennequin C, Supiot S, Garcia A, et al. Postoperative radiotherapy of prostate cancer. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* oct 2014;18(5-6):517-23.
33. Guidelines on Prostate Cancer 2015. European Association of Urology. Disponible sur: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
34. Peiffert D. [Interstitial brachytherapy of localised prostate cancer using iodine 125 permanent implants]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* nov 2005;9(6-7):388-93.
35. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijnders A, Polo A, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* avr 2007;83(1):3-10.
36. Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, et al. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2006;65(5):1487-93.
37. Crook J, Gillan C, Yeung I, Austen L, McLean M, Lockwood G. PSA kinetics and PSA bounce following permanent seed prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2007;69(2):426-33.
38. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized

- prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2006;65(4):965-74.
39. Stone NN, Stock RG. Complications Following Permanent Prostate Brachytherapy. *Eur Urol.* avr 2002;41(4):427-33.
 40. Delaunay B, Delannes M, Salloum A, Delavierre D, Wagner F, Jonca F, et al. [Orgasm after curietherapy with permanent iodine-125 radioimplants for localized prostate cancer]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol.* déc 2011;21(13):932-9.
 41. Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, Stephans KL, Tendulkar RD, Ulchaker J, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2015;92(4):884-93.
 42. Yamada Y, Masui K, Iwata T, Naitoh Y, Yamada K, Miki T, et al. Permanent prostate brachytherapy and short-term androgen deprivation for intermediate-risk prostate cancer in Japanese men: outcome and toxicity. *Brachytherapy.* avr 2015;14(2):118-23.
 43. Cosset J-M, Hannoun-Lévi J-M, Peiffert D, Delannes M, Pommier P, Pierrat N, et al. [Permanent implant prostate cancer brachytherapy: 2013 state-of-the art]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* avr 2013;17(2):111-7.
 44. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JGH, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, et al. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* avr 2010;76(5):1433-8.
 45. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2007;67(2):327-33.
 46. 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.* 15 juill 2008;71(4):1042-8.
 47. Zebentout O, Apardian R, Beaulieu L, Harel F, Martin AG, Vigneault E. Clinical outcome of intermediate risk prostate cancer treated with iodine 125 monotherapy: The Hotel-Dieu of Quebec experience. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* juin 2010;14(3):183-8.
 48. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Wallner KE, Butler WM. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2010;76(2):349-54.
 49. Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2010;96(1):34-7.
 50. Taira AV, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief J, Adamovich E, et al. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2011;79(5):1336-42.

51. Morris WJ, Keyes M, Spadinger I, Kwan W, Liu M, McKenzie M, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 15 avr 2013;119(8):1537-46.
52. Guidelines on Prostate Cancer 2013. European Association of Urology. Disponible sur: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
53. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*. mars 2005;173(3):803-7.
54. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2007;67(2):327-33.
55. 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. mai 2012;103(2):228-32.
56. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Steyerberg EW, Earle CC. Provider case volume and outcomes following prostate brachytherapy. *J Urol*. janv 2009;181(1):113-118; discussion 118.
57. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2002;52(2):444-52.
58. Keane FK, Chen M-H, Zhang D, Moran BJ, Braccioforte MH, D'Amico AV. Androgen deprivation therapy and the risk of death from prostate cancer among men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer*. 15 août 2015;121(16):2713-9.
59. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E. Androgen-deprivation therapy does not impact cause-specific or overall survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 juill 2006;65(3):669-77.
60. Potters L, Torre T, Ashley R, Leibel S. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mars 2000;18(6):1187-92.
61. Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. The impact of hormone therapy on post-implant dosimetry and outcome following Iodine-125 implant monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juin 2005;75(3):303-6.
62. Stock RG, Buckstein M, Liu JT, Stone NN. The relative importance of hormonal therapy and biological effective dose in optimizing prostate brachytherapy treatment outcomes. *BJU Int*. juill 2013;112(2):E44-50.
63. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int*. févr 2012;109 Suppl 1:22-9.

64. Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, Angermeier KW, Altman A, Chehade N, et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology*. nov 2010;76(5):1251-7.
65. Crook J. Long-term oncologic outcomes of radical prostatectomy compared with brachytherapy-based approaches for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. avr 2015;14(2):142-7.
66. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol*. nov 2011;60(5):881-93.
67. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol*. oct 2009;27(5):607-12.
68. ASCENDE-RT*: A multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/141698-159>
69. Amini A, Jones BL, Jackson MW, Rusthoven CG, Maroni P, Kavanagh BD, et al. Survival outcomes of combined external beam radiotherapy and brachytherapy vs. brachytherapy alone for intermediate-risk prostate cancer patients using the National Cancer Data Base. *Brachytherapy*. 26 janv 2016;
70. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. janv 2012;61(1):112-27.
71. Keyes M, Miller S, Pickles T, Halperin R, Kwan W, Lapointe V, et al. Late urinary side effects 10 years after low-dose-rate prostate brachytherapy: population-based results from a multiphysician practice treating with a standardized protocol and uniform dosimetric goals. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 nov 2014;90(3):570-8.
72. Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology*. févr 2007;69(2):338-42.
73. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2000;47(1):121-8.
74. Buron C, Le Vu B, Cosset J-M, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2007;67(3):812-22.
75. Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. [Prostate brachytherapy: indications and outcomes]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol*. mai 2013;23(6):378-85.

76. Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B, Carey B, Gould K, Henry A. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* août 2007;84(2):135-9.
77. Marshall RA, Buckstein M, Stone NN, Stock R. Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center. *Urol Oncol.* janv 2014;32(1):38.e1-7.
78. Incrocci L. Radiotherapy for prostate cancer and sexual health. *Transl Androl Urol.* avr 2015;4(2):124-30.
79. Bladou F, Salem N, Karsenty G, Gravis G, Simonian M, Rosello R, et al. Troubles sexuels après curiethérapie par implants permanents d'I-125 dans le cancer localisé de prostate. *Andrologie.* 13(3):252-8.
80. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 20 mars 2008;358(12):1250-61.
81. Bottomley D, Ash D, Al-Qaisieh B, Carey B, Joseph J, St Clair S, et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 2007;82(1):46-9.
82. Potters L, Torre T, Fearn PA, Leibel SA, Kattan MW. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2001;50(5):1235-42.
83. Nishimura S, Yoroazu A, Ohashi T, Sakayori M, Yagi Y, Nishiyama T, et al. Five-year potency preservation after iodine-125 prostate brachytherapy. *Int J Clin Oncol.* oct 2014;19(5):940-5.
84. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2011;29(4):362-8.
85. Hashine K, Yuasa A, Shinomori K, Ninomiya I, Kataoka M, Yamashita N. Health-related quality of life after radical retropubic prostatectomy and permanent prostate brachytherapy: a 3-year follow-up study. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* déc 2011;18(12):813-9.
86. Fromont G, Validire P, Prapotnich D, Rozet F, Vallancien G, Cussenot O, et al. Pathologic reassessment of prostate cancer surgical specimens before molecular retrospective studies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 févr 2011;17(4):836-40.
87. Prestidge BR, Bice WS, Kiefer EJ, Prete JJ. Timing of computed tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 1998;40(5):1111-5.
88. Waterman FM, Yue N, Corn BW, Dicker AP. Edema associated with I-125 or Pd-103 prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: an analysis based on serial CT acquisition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 1998;41(5):1069-77.

89. RTOG | Clinical Trials | Study Number 0232. Disponible sur:
<https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0232>

RESUME

Objectifs : Le premier objectif de cette étude est d'évaluer rétrospectivement la survie sans récurrence biologique des patients atteints d'un cancer prostatique (CaP) de risque intermédiaire traité par curiethérapie. Le second est d'étudier la morbidité liée au traitement.

Matériel et méthodes : Entre janvier 2006 et décembre 2012, 135 patients atteints d'un CaP de risque intermédiaire ont été traités par curiethérapie à l'iode 125 au centre hospitalo-universitaire de Poitiers. La plupart des patients ont reçu une hormonothérapie (94%). La récurrence biochimique est définie selon les critères de Phoenix (nadir du PSA+ 2 ng/ml). Les toxicités ont été évaluées selon l'échelle CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4). La toxicité urinaire a été évaluée par le score IPSS (International Prostate Score Symptom).

Résultats : La moyenne d'âge des patients était de 65 +/-6 ans. Le taux sanguin moyen de PSA était de 8,3+/-3 ng/mL, 9% des cancers étaient de stade clinique T2b ou T2c et 75% avaient un score de Gleason à 7. 73% des patients étaient classés de risque intermédiaire avec pronostic « favorable ». Le score IPSS médian initial était de 3 (0-14) et le volume prostatique moyen de 27cc. Le suivi médian était de 48 mois (extrêmes de 11 à 119 mois). Le taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans était de 97,1%.

Les effets secondaires étaient dominés par des troubles mictionnels. Ils apparaissaient dans les semaines suivant l'implantation et s'amélioraient progressivement (score IPSS médian à 1 mois de 11 ; à 12 mois de 6 et à 36 mois de 5). Trente-quatre patients (26%) ont présenté des rectorragies : 22% de grade 1 et 4% de grade 2. Après l'implantation, la fonction érectile était moins bonne. Initialement, 78% avaient des érections; ils n'étaient plus que 27% à 1 mois. Par la suite, certains ont récupéré une fonction érectile (53% à 2 ans).

Conclusion : Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux des meilleures séries publiées. La sélection rigoureuse des patients a permis d'obtenir de bons résultats carcinologiques et fonctionnels. La curiethérapie à l'iode 125 est une option thérapeutique pouvant être proposée aux patients atteints d'un CaP de risque intermédiaire « favorable » ayant un volume prostatique inférieur à 50 cm³ et un score IPSS <15 avant l'implantation.

Mots clés : Cancer de la prostate ; Curithérapie, Hormonothérapie ; Risque intermédiaire.



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Objectifs : Le premier objectif de cette étude est d'évaluer rétrospectivement la survie sans récurrence biologique des patients atteints d'un cancer prostatique (CaP) de risque intermédiaire traité par curiethérapie. Le second est d'étudier la morbidité liée au traitement.

Matériel et méthodes : Entre janvier 2006 et décembre 2012, 135 patients atteints d'un CaP de risque intermédiaire ont été traités par curiethérapie à l'iode 125 au centre hospitalo-universitaire de Poitiers. La plupart des patients ont reçu une hormonothérapie (94%). La récurrence biochimique est définie selon les critères de Phoenix (nadir du PSA+ 2 ng/ml). Les toxicités ont été évaluées selon l'échelle CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4). La toxicité urinaire a été évaluée par le score IPSS (International Prostate Score Symptom).

Résultats : La moyenne d'âge des patients était de 65 +/-6 ans. Le taux sanguin moyen de PSA était de 8,3+/-3 ng/mL, 9% des cancers étaient de stade clinique T2b ou T2c et 75% avaient un score de Gleason à 7. 73% des patients étaient classés de risque intermédiaire avec pronostic « favorable ». Le score IPSS médian initial était de 3 (0-14) et le volume prostatique moyen de 27cc. Le suivi médian était de 48 mois (extrêmes de 11 à 119 mois). Le taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans était de 97,1%.

Les effets secondaires étaient dominés par des troubles mictionnels. Ils apparaissaient dans les semaines suivant l'implantation et s'amélioraient progressivement (score IPSS médian à 1 mois de 11 ; à 12 mois de 6 et à 36 mois de 5). Trente-quatre patients (26%) ont présenté des rectorragies : 22% de grade 1 et 4% de grade 2. Après l'implantation, la fonction érectile était moins bonne. Initialement, 78% avaient des érections; ils n'étaient plus que 27% à 1 mois. Par la suite, certains ont récupéré une fonction érectile (53% à 2 ans).

Conclusion : Les résultats de cette étude sont concordants avec ceux des meilleures séries publiées. La sélection rigoureuse des patients a permis d'obtenir de bons résultats carcinologiques et fonctionnels. La curiethérapie à l'iode 125 est une option thérapeutique pouvant être proposée aux patients atteints d'un CaP de risque intermédiaire « favorable » ayant un volume prostatique inférieur à 50 cm³ et un score IPSS <15 avant l'implantation.

Mots clés : Cancer de la prostate ; Curiothérapie, Hormonothérapie ; Risque intermédiaire.